

Über
2,3-Endiol-l-talochleimsäure-1,4-lacton-6-methylester
(„C-Säuremethylester“),
eine neue Verbindung der l-Ascorbinsäure-Reihe.

von
WOLFGANG ULBRICH

1956

Über
2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylester
("G-Säuremethylester").
eine neue Verbindung der l-Ascorbinsäure-Reihe.

D i s s e r t a t i o n
z u r E r l a n g u n g d e s D o k t o r g r a d e s
b e i d e r N a t u r w i s s e n s c h a f t l i c h e n F a k u l t ä t
d e r J o h a n n e s G u t e n b e r g - U n i v e r s i t ä t
z u M a i n z

Eingereicht von
Wolfgang Ulbrich
geboren in
Kattowitz/Oberschlesien

Mainz 1956



Dekan: Professor Dr. H.Falke
Berichterstatter: Professor Dr. H.Albers
Berichterstatter: Professor Dr. H.Rochelmeyer

Tag der mündlichen Prüfung: 23.7.56

Datum des Diploms 23.7.1956

Die vorliegende Arbeit wurde am pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

Meinen hochverehrten Lehrern, dem Direktor des Institutes, Herrn Professor Dr. H. Rochelmeyer, sowie dem wissenschaftlichen Betreuer und Berater meiner Arbeit, Herrn Professor Dr. H. Albers, auf dessen Anregung die Arbeit entstand, möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank für die mir stets zuteil gewordene Unterstützung aussprechen.

Inhaltsverzeichnis.

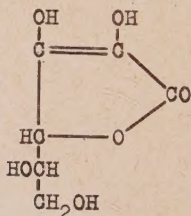
	Seite
A. Einleitung	
1. Entdeckung und Konstitutionsaufklärung der Ascorbinsäure	1
2. Synthesen	2- 4
3. Physiologische Wirkung	4- 5
4. Therapeutische Anwendung	5
5. Tagesbedarf	5- 6
6. Struktur und Wirksamkeit von Ascorbinsäureanalogen	6- 7
7. Konstitutionsspezifität	7
8. Problemstellung	7- 8
9. Bisherige Arbeiten über d-Tartroyl-oxyessigsäure- γ -lacton	8-10
10. Neue Wege für Synthesen in der l-Ascorbinsäurereihe	10-12
B. Allgemeiner Teil	
I. Synthese des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters	13-16
II. Versuche zur Darstellung der „C-Säure“ mit Hilfe einer Kondensation von Diacetyl-l-threuronsäuremethylester mit Diazoessigester	17-21
III. Synthese des 2,3-Endiol-l-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylesters (C-Säuremethylester) durch Kondensation von l-Threuronsäureester mit Glyoxylsäureester	22-30
IV. Untersuchungen zur Darstellung der l-Threonsäure	31-36
C. Zusammenfassung	37-39
D. Experimenteller Teil	40-78
Literaturverzeichnis	
Lebenslauf.	

Meiner lieben Mutter!

Einleitung.

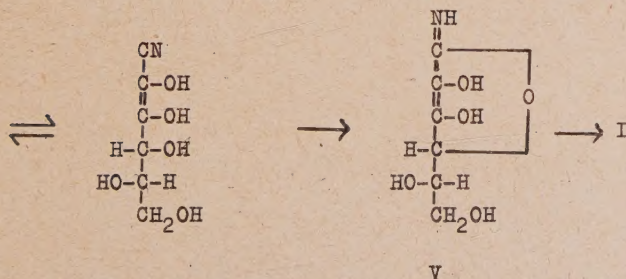
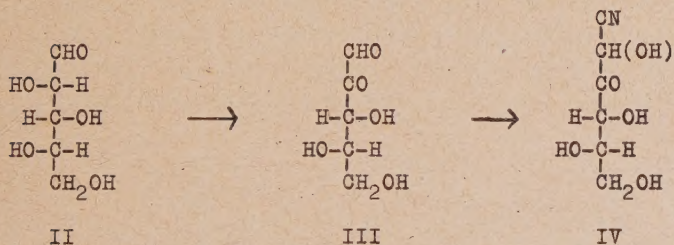
Im Jahre 1928 konnte Szent-Györgyi (1) aus Nebennierenrinden und später auch aus Apfelsinen, Kohl und Paprika einen einheitlichen, stark reduzierenden Stoff von der Summenformel $C_6H_8O_6$ isolieren, den er zunächst "Hexuronsäure" nannte. Im Tierversuch erkannte er die antiscorbutische Eigenschaft dieser Substanz (2) und konnte sie fast gleichzeitig mit Tillmans (3) sowie Waugh und King (4) mit dem an seiner Wirksamkeit bereits erkannten Vitamin C identifizieren. Später wurde der Verbindung wegen ihrer Säurenatur der Name Ascorbinsäure gegeben (5). Ihr Reduktionsvermögen ermöglichte die Ausarbeitung einer chemischen Bestimmungsmethode: Sowohl 2,6-Dichlorphenolindophenol (Tillmans' Reagens) als auch Methylenblau wird von Vitamin C-haltigen Lösungen zur farblosen Leukoverbindung reduziert; eine Reaktion, die eine titrimetrische Bestimmung des Vitamins erlaubt (6).

Um die Konstitutionsaufklärung haben sich die Arbeitskreise (7,8) um Karrer, Micheel, Cox und Hirst verdient gemacht. Sie ergab, daß die Ascorbinsäure als ein γ -Lacton der enolisierten 2-Keto-L-gulonsäure (I) aufzufassen ist. Die natürlich vorkommende Form ist die L-Ascorbinsäure.



Versuche, Ascorbinsäure synthetisch zugänglich zu machen, führten zum Erfolg; das Vitamin C war damit das erste, synthetisch gewonnene Vitamin. Es sind bis heute drei Hauptwege zur Synthese beschriftet worden:

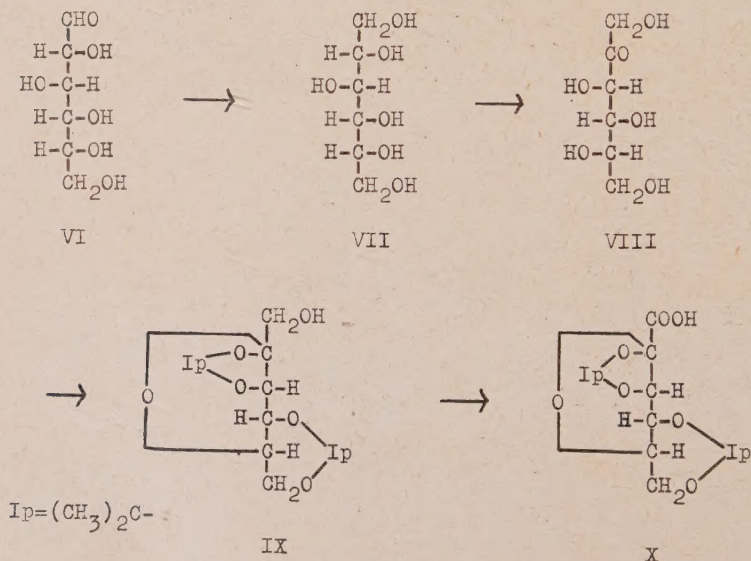
Zunächst arbeiteten zwei Forschergruppen, Haworth und Hirst auf der einen (9) und Reichstein, Grüssner und Oppenauer (10) auf der anderen Seite, Synthesen der d- und der l-Form der Ascorbinsäure aus. Die letzte Synthese geht von der l-Xylose (II) aus, an deren Oson, dem l-Xylosen (III), Cyanwasserstoff angelagert wird. Das gebildete Cyanhydrin (IV), das sich sofort enolisiert, bildet nach Cyclisierung die Imido-l-ascorbinsäure (V), die durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure in l-Ascorbinsäure übergeht. Diese als „Oson-Blausäure-Methode“ bekannte Synthese wird vor allem für die Darstellung von Ascorbinsäurehomologen verwendet, weniger für die Ascorbinsäure selbst, da die l-Xylose schwer zugänglich ist.

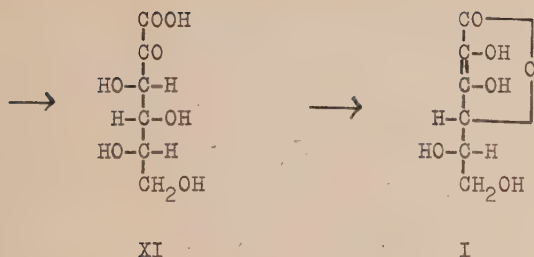


Reichstein und Grüssner (11) beschrieben dann ein Verfahren, nach dem bis heute l-Ascorbinsäure technisch dargestellt wird. Man geht dabei von d-Glucose (VI) aus, die zu Sorbit (VII) reduziert wird. Dieser wird dann durch die oxydative Einwirkung von Acetobacter suboxydans in l-Sorbose (VIII), ein Stereoisomeres der Fructose, überführt. Über die Diaceton-sorbose (IX) entsteht durch Oxydation mit Kaliumpermanganat die Diaceton-l-gulosonsäure (X), aus der bei Abspaltung der Acetonreste die freie l-Gulosonsäure (XI) selbst erhältlich ist.

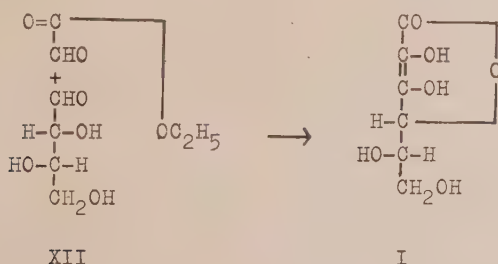
Da die primäre Alkoholgruppe der l-Sorbose, ebenso wie bei der d-Fructose, an C₁ gegen Oxydation besonders empfindlich ist, kann man die l-Sorbose unter bestimmten Bedingungen auch direkt entweder mit Salpetersäure (12) oder katalytisch (13) zur l-Gulosonsäure oxydieren.

Letztere geht durch Behandlung mit verdünnter Säure unter Wasseraustritt, Enolisierung und Lactonringschluß in die l-Ascorbinsäure über. Vorteilhaft ist es auch, zunächst den Methylester der l-Gulosonsäure herzustellen und diesen mit Natriumalkoholat zu erwärmen (14). Nach Zerlegung mit Salzsäure resultiert dann ebenfalls das Vitamin.

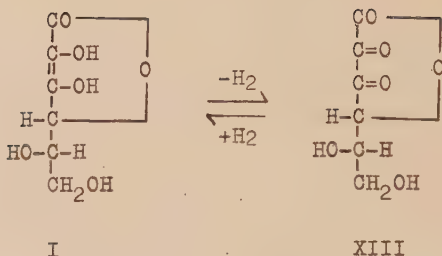




Ein dritter Weg, der zur l-Ascorbinsäure führt, wurde von Helferich und Peters beschrieben (15). Sie hatten die Beobachtung gemacht, daß man Aldosen mit Glyoxylsäureester in alkalischem Medium kondensieren kann. So kann man l-Threose (XII) mit Glyoxylsäureäthylester in Gegenwart von Natriummethylat kondensieren, wobei der primär gebildete l-Gulosonsäuremethylester unter dem Einfluß des Kondensationsmittels sogleich in die l-Ascorbinsäure übergeht. Statt des freien Zuckers verwendet man mit Vorteil das acetylierte Cyanhydrin, das unter den Bedingungen der Kondensation wieder in l-Threose überführt wird. Wegen der schwierigen Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien ist jedoch diese Methode zur Darstellung des Vitamins C wenig geeignet. -



Die biologische Funktion der Ascorbinsäure ist noch unklar, aber es ist anzunehmen, daß sie auf ihrer Eigenschaft als reversibler Redoxkörper beruht. Die Ascorbinsäure geht unter Abgabe von 2 H-Atomen in die Dehydro-ascorbinsäure (XIII) über, aus der sich durch Reduktion die Ascorbinsäure leicht wieder zurückbildet.



Interessant ist, daß die meisten Tiere die Ascorbinsäure in ihrem Organismus selbst aufbauen, nur der Mensch und einige Warmblüter (Affe, Meerschweinchen) sind auf äußere Zufuhr angewiesen.

C-Avitaminose ruft beim Erwachsenen Skorbut hervor; dem entspricht beim Säugling und Kleinkind die Möller-Barlowsche Krankheit. Für Skorbut und seine Vorstadien sind Blutungen in Haut und Muskulatur des Rumpfes, der Glieder, in Zahnfleisch und Periost charakteristisch. Viel mehr verbreitet als diese heute seltenen Avitaminosen sind C-Hypovitaminosen. Diese äußern sich in der Beeinträchtigung des Wachstums und Allgemeinbefindens, rascher Ermüdbarkeit, Schwäche, gesteigerter Anfälligkeit für Infektionen, Appetitlosigkeit, Anämie und stark herabgesetzter Tendenz zur Wundheilung.

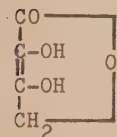
Zur Frage des Tagesbedarfes an Vitamin C hat jüngst in den USA der "Food and Nutrition Board" des "National Research Council" Stellung genommen. Dieses Komitee gibt unter dem Titel "Recommended Dietary Allowances" Richtlinien für die optimale Ernährung Gesunder heraus, die auch in anderen Ländern als Norm empfohlen werden. In der letzten Ausgabe (1953) werden darin folgende Tagesdosen an Vitamin C für Gesunde als optimal empfohlen:

Männer	75 mg Vitamin C
Frauen	70 " "
Schwangere, letztes Drittel der Schwangerschaft	100 " "
Stillende	150 " "
Säuglinge	30 " "

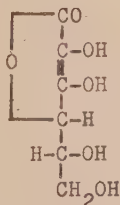
Die angegebenen Mengen stellen Schätzungen und keine „Sättigungswerte“ dar. Die gegen Skorbut schutzverleihende Dosis beträgt $1/7 - 1/3$ der oben angegebenen Werte. Eine solche Zufuhr ist aber nicht ausreichend, um über längere Zeit die Gesundheit aufrechtzuerhalten. Über die dazu erforderlichen Mindestmengen gehen die Meinungen allerdings noch auseinander.

Nach der Konstitutionsaufklärung der Ascorbinsäure wurden mehrere ascorbinsäure-ähnliche Verbindungen synthetisiert und auf ihre Vitaminwirksamkeit untersucht. Es zeigte sich, daß die Vitamin C-Wirksamkeit außerordentlich konstitutionsspezifisch ist.

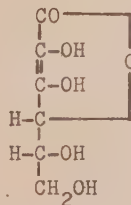
Ein einfach gebautes Analogon, wie das Oxytetronsäure-1,4-lacton (XIV) ist unwirksam (16), ebenso die d-Ascorbinsäure (XV)(10), ferner die l-Gulosonsäure (XI)(8), während bemerkenswerterweise ihr Methylester Aktivität zeigt (17); wahrscheinlich wird im Körper aus ihm l-Ascorbinsäure gebildet. D-Arabo-ascorbinsäure (XVI) ist nur $1/20$ (10,18), 6-Desoxy-l-ascorbinsäure (XVII) etwa $1/3$ (19), l-Rhamno-ascorbinsäure (XVIII) etwa $1/5$ (20) und die l-Gluco-ascorbinsäure (XIX) nur etwa $1/40$ so wirksam wie das natürliche Vitamin (17,21). Ungeklärt ist noch die Wirksamkeit der l-Scorbaminsäure (XX)(22). Die synthetische l-Ascorbinsäure (I)(23), sowie die Dehydro-l-ascorbinsäure (XIII) besitzen die volle Wirkung des natürlichen Vitamins (24). .



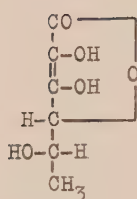
XIV



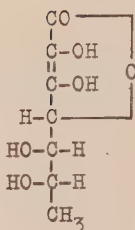
XV



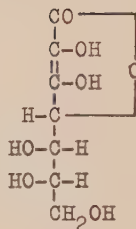
XVI



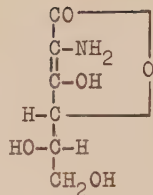
XVII



XVIII



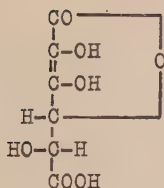
XIX



XX

Wichtig für die Aktivität ist also die Gruppierung der C-Atome 1-4 mit dem Vorhandensein der Endiol- bzw. Diketo-Gruppierung am C-Atom 2 und 3. Der fünfgliedrige Lactonring, nach der Fischer'schen Projektionsformel rechts der Kohlenstoffkette stehend, muß am C-Atom 4 in dessen d-Konfiguration angreifen. An diesem C-Atom muß sich schließlich noch eine hydroxylhaltige Seitenkette befinden, denn Oxytetrone Säure ist unwirksam. Die l-Konfiguration am C-Atom 5 ist für eine optimale Wirkung günstig, aber für die Wirkung an sich nicht notwendig. Ferner müssen die vorhandenen Hydroxyle frei sein. Verbindungen mit abweichenden Gruppierungen sind entweder überhaupt nicht oder nur wenig wirksam. Nur eine chemische Veränderung am C-Atom 6 oder eine Erweiterung der Kette über C₆ hinaus setzen offensichtlich die Vitaminwirksamkeit nicht wesentlich herab.

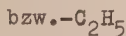
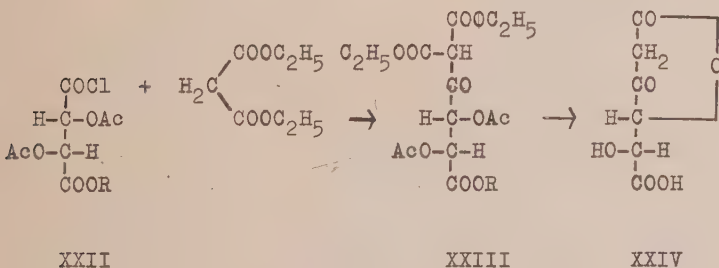
Auf dieser letzten Erkenntnis fußend, soll in der vorliegenden Arbeit ein neuer Weg zur Synthese einer möglicherweise C-wirksamen Verbindung, des 2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lactons oder d-Tartroyl-oxyessigsäure- γ -lactons (XXI), im folgenden kurz "C-Säure" genannt, besprochen werden. Diese trägt statt der primären Alkoholgruppe an C₆ eine Carboxylgruppe. Als leicht zugängliches Ausgangsmaterial dient dabei die natürliche d-Weinsäure, da deren Hydroxylgruppen, im C-Säure-Molekül an C₄ und C₅ auftretend, die der Ascorbinsäure eigene sterische Anordnung besitzen.



XXI

Die Synthese der C-Säure müßte also durch Zusammenfügen des Weinsäurerestes mit einem geeigneten C₂-Körper erfolgen.

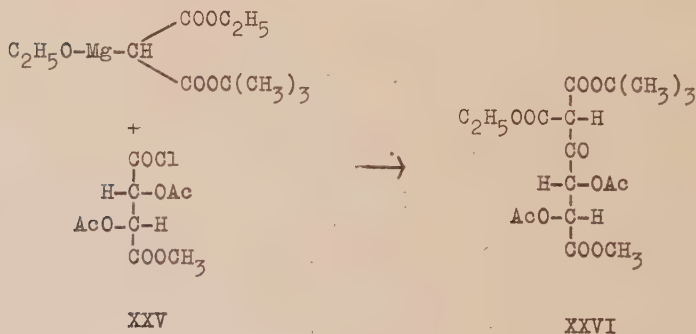
Arbeiten zur Synthese der C-Säure unter Verwendung von d-Weinsäure als Ausgangsmaterial sind bereits von Albers und Krastinat (25) und Albers und Hackmack (26) durchgeführt worden. Albers und Krastinat (25) erhielten durch Kondensation von acetylierten d-Weinsäureesterchloriden (XXII) mit Natrium- bzw. Magnesiummalonester das Malonester-kondensationsprodukt XXIII. Letzteres konnte jedoch nicht in genügender Reinheit erhalten werden, so daß eine Verseifung zum d-Tartroyl-essigsäure-1,4-lacton (XXIV), einer wichtigen Zwischenverbindung, ohne Erfolg blieb.

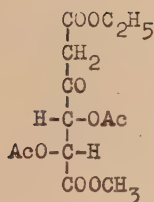


Die Untersuchungen über die Synthese des d-Tartroyl-essigsäure-~~f~~-lactons sind von Albers und Hackmack (26) wieder

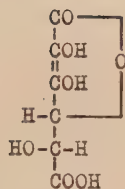
aufgenommen worden. Ausgangsprodukt war das inzwischen auch von Lucas und Baumgarten (27) beschriebene Diacetyl-d-weinsäure-methylesterchlorid (XXV). Es gelang jetzt, das Malonesterkondensationsprodukt über das Kupfer-Komplexsalz einwandfrei zu isolieren, doch führte die Verseifung zum d-Tartroyl-essigsäure- γ -lacton (XXIV) wiederum nur zu öligen Produkten.

Erst mit Aethyl-tert.butyl-magnesiummalonester als Kondensationspartner gelang es Albers und Hackmack, über das nicht in kristallisierter Form isolierte Kondensationsprodukt XXVI - [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-malonsäure-äthyl-tert.butylester - den kristallisierten [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthylester (XXVII) durch Abspaltung von Isobutylen und CO_2 beim Erhitzen einer benzolischen Lösung von XXVI in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zu gewinnen. Durch Oxydation mit Bleitetraacetat und Verseifung des Oxydationsproduktes konnte dann in geringer Ausbeute ein Endiol, nach dem Herstellungsgang d-Tartroyl-oxyesigsäure- γ -lacton ("C-Säure"), nachgewiesen, jedoch noch nicht in reiner Form isoliert werden.





XXVII

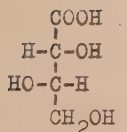


XXI

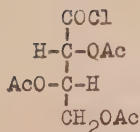
In entsprechender Weise wäre auch eine Synthese der 1-Ascorbinsäure mit Hilfe der aus d-Weinsäure abzuleitenden 1-Threonsäure denkbar. Die Bedingungen für die Reduktion der Weinsäure zur 1-Threonsäure (XXVIII) wurden daher ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Arbeit kritisch untersucht.

Die Synthese der Ascorbinsäure müßte über das an den Hydroxylgruppen geschützte Säurechlorid (XXIX) der 1-Threonsäure nach den bei der C-Säure beschriebenen Stufen erfolgen:

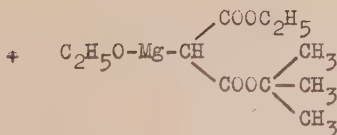
- 1) Malonesterkondensation zum C₇-Körper (XXX), der dann durch Decarboxylierung die 1⁷-Threonylessigsäure (XXXI) liefert.
- 2) Oxydation von XXXI mit Bleitetraacetat an C₂; anschließende Verseifung zum Natriumsalz der 1-Gulonsäure;
- 3) Lactonisierung durch Behandlung mit Säure zur 1-Ascorbinsäure.

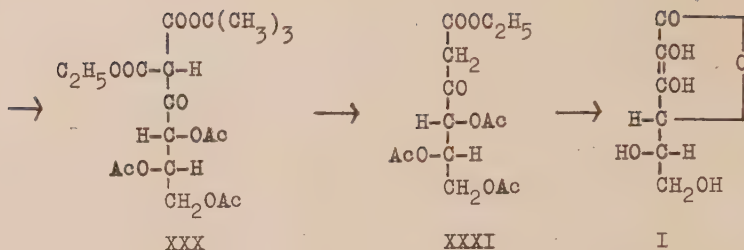


XXVIII



XXIX

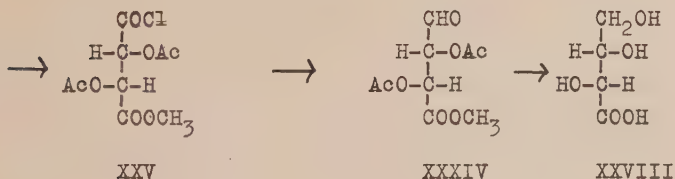
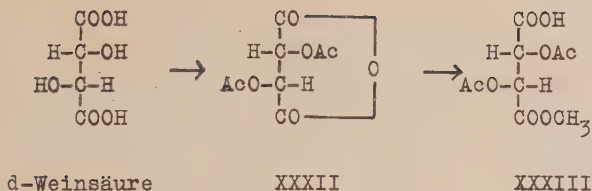




Arbeiten zur Reduktion der d-Weinsäure zur l-Threonsäure, deren Beginn schon auf Emil Fischer (28) zurückgehen, sind insbesondere von Lucas und Baumgarten (27), Pasternack und Patelski (29) und Micheel und Peschke (30) durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind - insbesondere wegen der in der Zuckerchemie bekannten Kristallisations-schwierigkeiten - sehr unterschiedlich; für eine günstige Ascorbinsäuresynthese erscheinen sie kaum brauchbar.

Die auf anderen Wegen (13,31) aus allerdings schwer zugänglichen Ausgangsmaterialien - oder aus Ascorbinsäure selber (32) - dargestellte l-Threonsäure fällt in nicht besserer Ausbeute an; eine eingehende Bearbeitung der Weinsäure-Reduktion war daher wünschenswert.

Sowohl Lucas und Baumgarten (27) als auch Pasternack und Patelski (29) vollführten die Reduktion der d-Weinsäure zur l-Threonsäure über das Diacetyl-d-weinsäure-anhydrid (XXXII) und den Diacetyl-d-weinsäure-monomethylester (XXXIII), der dann zum Diacetyl-d-weinsäure-methylesterchlorid (XXV) umgesetzt wird. Das erhaltene Produkt wird nach Rosenmund (33) zum Diacetyl-l-threuronsäuremethylester (XXXIV) und dieser mit Natriumamalgam unter gleichzeitiger Verseifung, bzw. katalytisch mit nachfolgender Verseifung zur l-Threonsäure (XXVIII) reduziert.



Die Rosenmund-Reduktion des Säurechlorids XXV zum Diacetyl-l-threuronsäuremethylester - im folgenden kurz Threuronsäureester genannt - wurde wegen ihrer Wichtigkeit auch für die Synthese der C-Säure zunächst einer eingehenden Nacharbeitung unterzogen, da sich ihre schwierige Reproduzierbarkeit herausstellte.

Ausgehend vom Diacetyl-l-threuronsäuremethylester werden in der vorliegenden Arbeit insbesondere zwei Wege zur Synthese der „C-Säure“ untersucht:

1. Kondensation des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters mit Diazoessigester.

Damit wäre der von Albers und Hackmack (26) dargestellte [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäure-äthylester (XXVII) leichter zugänglich, der durch Oxydation mit Bleitetraacetat und anschließender Verseifung des Oxydationsproduktes eine Möglichkeit für die Synthese des d-Tartroyl-oxyessigsäure- γ -lactons („C-Säure“) (XXI) böte.

2. Kondensation des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters mit Glyoxylsäureester.

Diese Kondensation sollte in Analogie zur l-Ascorbinsäuresynthese nach Helferich und Peters (15) unmittelbar zum C-Säuremethylester führen.

Allgemeiner Teil.

I. Synthese des Diacetyl-1-threuronsäuremethylesters.

Für die Reduktion des Diacetyl-d-weinsäure-methylesterchlorides (XXV) zum Threuronsäureester (XXXIV) nach Rosenmund sind einleitend einige generelle Betrachtungen erforderlich. Diese in der organischen Chemie allgemein gebräuchliche Reduktionsmethode, aus einem Säurechlorid zu einem Aldehyd zu gelangen, wurde bereits 1872 durch Saytzeff (34) aufgefunden. Die Kenntnis darüber ging in der Folgezeit anscheinend verloren, bis sie durch Rosenmund (33) 1918 neu entdeckt wurde. Ihre Übernahme in die Zuckerchemie geht auf Cook, Glattfeld und Mitarbeiter (35) zurück. Es handelt sich offenbar um eine spezifische Reduktion, die in ihrem Reaktionsmechanismus von den gewöhnlichen katalytischen Hydrierungen abweicht. Das ergibt sich aus der Tatsache, daß selbst leicht reduzierbare Gruppen, wie die Keto- und vielfach auch die Nitrogruppe, bei der Rosenmund-Reduktion nicht angegriffen werden. Selbst aliph. tisch gebundene Halogenatome werden meist nicht eliminiert.

Über die Aufklärung des zugrunde liegenden Reaktionsmechanismus' liegen ausführliche Arbeiten vor (36). Es ist auffällig, daß die Reaktion auf der Aldehyd-Stufe stehenbleibt und keine weitere Reduktion zum Alkohol erfolgt. Diese Tatsache führten Rosenmund und Zetzsche (37) zu der Auffassung, daß bei der Reduktion eine partielle Vergiftung des Katalysators durch das Lösungsmittel stattfindet. Da jedoch nur durch Zufall in den käuflichen, gereinigten Lösungsmitteln Gifte in richtiger Art und Menge vorhanden sein können, hielten sie den Zusatz von Katalysator-"Giften" oder "Regulatoren", die die partielle Vergiftung bewirken sollten, für notwendig. Zetzsche und Mitarbeiter (38) unternahmen überdies Untersuchungen zahlreicher Lösungsmittel im Hinblick auf die in ihnen enthaltenen regulierenden "Gifte".

Die Rosenmund-Reduktionen werden daher häufig in

Gegenwart geringer Mengen von Katalysatorgiften durchgeführt. In manchen Fällen ist jedoch der Gebrauch eines Katalysatorgiftes nicht notwendig oder sogar ausgesprochen unvorteilhaft. So arbeitet man in der Zuckerchemie allgemein ohne vergiftenden Regulator.

Boehm und Mitarbeiter (39) zweifeln eine partielle Vergiftung durch das Lösungsmittel an. Sie stellen als wesentliche Faktoren für die Reduktion eine möglichst niedrige Temperatur und die Qualität des Katalysators in den Vordergrund. Die Temperatur muß nahe dem niedrigsten Punkt gehalten werden, bei dem Chlorwasserstoff noch entwickelt wird. Die Natur des zu reduzierenden Säurechlorids spielt daneben ebenfalls eine Rolle. Ein Erfolg der Reduktion ist nur dann gegeben, wenn der entstehende Aldehyd unter den gegebenen Reaktionsbedingungen beständig ist. - Diese Betrachtungen lassen keinen allgemein gültigen Schluß über den Ablauf der Rosenmund-Reduktion zu, so daß, der jeweiligen Substanz entsprechend, eine spezielle Bearbeitung erforderlich ist.

Über die für die vorliegende Arbeit wichtige Reduktion liegen, wie erwähnt, Ergebnisse von Lucas und Baumgarten (27) sowie von Pasternack und Patelski (29) vor. Beide Autorengruppen führen die Reaktion unter starkem Rühren durch Einleiten von getrocknetem Wasserstoff in eine erhitzte Lösung des Esterchlorides in trockenem Xylol durch. Als Katalysator dient 5%iges Palladium-Bariumsulfat. Völliger Wasser- und Sauerstoffausschluß ist erforderlich. Da der entstehende Chlorwasserstoff in der Hitze im Xylol fast unlöslich ist, entweicht er sofort und setzt die Wirksamkeit des Katalysators nicht wesentlich herab. Ein von Pasternack und Patelski vorgenommener Zusatz von Acetylchlorid, das die Abspaltung der Acetylreste verhindert, erweist sich als günstig. Während diese letzten Autoren in Patentangaben keine genauen Aussagen über den Reaktionsverlauf und die Ausbeute machen, schlagen Lucas und Baumgarten vor, die Reduktion nach 75-80%iger Umsetzung abubrechen, da sonst Gelbfärbung der Lösung eintritt und eine kristallisierte Verbindung nicht mehr zu erhalten ist.

Für die eigenen Untersuchungen haben sich diese Vorschriften als unzureichend erwiesen, weil die Gewinnung eines absolut reinen Threuronsäureesters, der für die Weiterarbeit notwendig ist, nicht ermöglicht werden kann.

Die Erarbeitung der optimalen Reduktions-Bedingungen ist durch die quantitative Bestimmung des entweichenden Chlorwasserstoffes möglich, dessen Entwicklung den erreichten Umsatzungsgrad und die Reaktionsgeschwindigkeit kennzeichnet. Dies hat bei der Instabilität der Substanz, zumal in der Hitze, eine besondere Bedeutung.

Die Reduktionen verliefen anfangs nicht einheitlich. Z.T. konnte der Aldehyd in sehr guter Reinheit isoliert werden, andere Versuche verliefen - und zwar ohne ersichtliche Änderung der Bedingungen - aber auch negativ, indem sich die Lösung vorzeitig verfärbte und ein kristallisiertes Produkt nicht erhalten werden konnte. Die gesteigerte Reinheit des Ausgangsproduktes und des Lösungsmittels brachte keine Änderung der wechselnden Ergebnisse. Verantwortlich war offensichtlich der verwendete Katalysator, denn immer dann, wenn dieser aus erstmalig verwendetem Palladiumsalz hergestellt wurde, verlief die Rosenmund-Reduktion glatt, während sich bei Einsatz eines Katalysators, zu dessen Herstellung ein nach dem üblichen Verfahren (40) regeneriertes Palladiumsalz benutzt wurde (Aufarbeiten mit Königswasser), Mißerfolge bei der Reduktion ergaben, obwohl bei Überprüfung durch Probehydrierungen von Zimt- oder Maleinsäure sich dieser Katalysator ebenso aktiv wie ein aus ungebrauchtem Palladiumsalz hergestellter Katalysator verhielt.

Die Beschaffenheit des Katalysators - und zwar nicht seine partielle Vergiftung, sondern in diesem Falle seine besondere Reinheit - ist somit für die hier vorliegende Rosenmund-Reduktion der entscheidende Faktor. Es mußte daher eine neue Methode der Regenerierung des Palladium (II)-chlorides aus gebrauchtem Katalysator ausgearbeitet werden. Es zeigte sich, daß sie zweckmäßig über das Palladiummetall erfolgt.

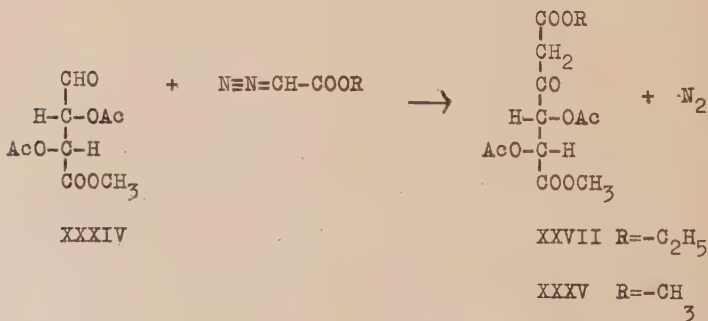
Der so aus reinstem Palladium(II)-chlorid durch Reduktion mit Formaldehyd hergestellte Katalysator hat den Vorteil, wegen der Nichtanwesenheit von adsorbiertem Wasserstoff wenig pyrophor (40) sowie relativ giftunempfindlich zu sein, auch bleibt er genügend lange voll reaktionsfähig. Es war darum möglich, die Katalysatormenge gegenüber den Angaben der vorerwähnten Autoren herabzusetzen. Von dem gebräuchlichen Kontakt (Pd auf Bariumsulfat) abzugehen, bestand keine Veranlassung, da Palladium auf Kieselgur (41), Tierkohle (41) oder Nickel (42) und Platin (42) keine Vorteile bieten.

Die Reduktion des Diacetyl-d-weinsäure-methylester-chlorids zum kristallin erhältlichen Threuronsäureester ist nunmehr in praktisch 100%iger Ausbeute durchzuführen. Die Feststellung von Lucas und Baumgarten (27), bei 100%iger Umsetzung nur ein sirupöses Endprodukt zu erhalten, erweist sich als nicht stichhaltig.

II. Versuche zur Darstellung der "C-Säure" mit Hilfe
einer Kondensation von Diacetyl-1-threuronsäure-
methylester mit Diazoessigester.

Der Diacetyl-1-threuronsäuremethylester (XXXIV) eröffnet, wie erwähnt, brauchbare Wege zur Synthese der C-Säure (XXI). Zunächst sollte seine Reaktion mit Diazoessigester untersucht werden, die analog der bekannten Reaktion des Diazoessigesters mit Aldehyden (43) zu einem β -Ketoester (XXVII bzw. XXXV) führen sollte. Dadurch wäre unter Kettenverlängerung um 2 C-Atome der Aufbau eines C₆-Körpers möglich und der von Albers und Hackmack (26) durch Malonesterkondensation aus Diacetyl-d-weinsäuremethylesterchlorid (XXV) und anschließender Decarboxylierung ^{x)} in geringen Ausbeuten erhaltene [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthylester (XXVII) leichter zugänglich geworden.

In der Tat findet die Kondensation unter Stickstoff-Abspaltung statt:



Es wurden sowohl der Diazoessigsäureäthyl- als auch der entsprechende Methylester zur Reaktion gebracht. In beiden Fällen resultierte beim Zusammenbringen mit dem

x) s.S. 9

Threuronsäureester unter mehr oder weniger starker Erwärmung und Stickstoff-Entwicklung eine gelbe, sirupöse Flüssigkeit, die nicht kristallisierte. Die Reinigung und Überführung in eine kristallisierte Verbindung war über die Kupfer-Komplexverbindung möglich. Albers und Hackmack (26) hatten bereits geringe Mengen der Kupfer-Komplexverbindung des Äthylesters (XXVII) in kristallisierter Form erhalten; der freie Ester zeigte infolge des vorliegenden Keto-Enol-Gleichgewichtes nur geringe Kristallisationstendenz und kristallisiert erst nach mehrmonatigem Stehen (26). Die Kupfer-Komplexverbindung des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)] -essigsäuremethyl-esters (XXXV) wurde von mir erstmalig dargestellt.

Um maximale Ausbeuten zu erzielen, wurde die Kondensation unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Die Ausbeute-Bestimmung erfolgte nach Zerstören des überschüssigen Diazoessigesters und Überführung in die leicht erhältliche Kupfer-Komplexverbindung titrimetrisch: Aus der mit Wasser unterschichteten benzolischen Lösung der Kupfer-Komplexverbindung wird durch Zugabe von Normal-Schwefelsäure das Kupfer abgespalten und beim Schütteln als Kupfersulfat in die wäßrige Phase überführt. Die anfangs dunkelgrün gefärbte Benzolschicht nimmt nach Entfernung des Kupfers einen gelben Farbton an, der von den bei der Kondensation entstandenen Nebenprodukten herrührt.

Eine Ausbeute-Bestimmung lediglich durch volumetrische Messung des bei der Kondensation abgespaltenen Stickstoffs führt zu falschen Aussagen über die tatsächliche Menge des Kondensationsproduktes. Man erhält zwar bei Zimmertemperatur die gleichen Ergebnisse wie zuvor, doch führt eine Erwärmung zur Zersetzung des überschüssigen Diazoessigesters, die eine 100%ige Umsetzung vortäuscht, ohne sie in diesem Maße analytisch erfassen zu können.

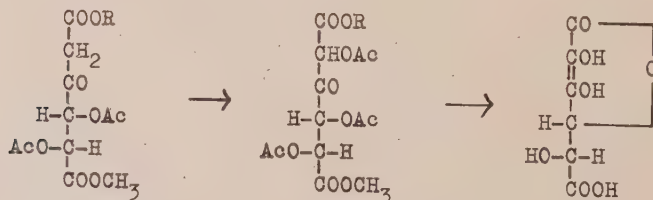
In einer Versuchsanordnung, in der auf ein Mol Threuronsäureester 3 Mole Diazoessigester zur Einwirkung gebracht wurden, wurde nach erfolgter Kondensation der Überschuß an Diazoessigester im Vakuum abdestilliert. Die Hauptmenge des überschüssig angewandten Diazoessigesters wurde so wiedergewonnen,

so daß damit diese Reaktionskomponente weitgehend ausgenutzt wird.

Die besten Ergebnisse wurden durch Zusammenbringen von Threuronsäure- und Diazoessigester ohne Lösungsmittel und ohne Erwärmung erzielt, wobei auf 1 Mol Threuronsäureester 2-3 Mole Diazoessigester angewandt wurden. Die Ausbeuten betrugen beim Methylester 24% und beim Äthylester 34%. Der Einsatz von im Hochvakuum destillierten, also besonders reinem Threuronsäureester lieferte keine besseren Ergebnisse.

Die Gewinnung der kristallisierten Kupfer-Komplexsalze aus den ätherischen Lösungen der anfallenden Rohprodukte geschieht durch allmähliche Zugabe von Ligroin und teilweise Eindunstung der Lösungen an der Luft. Die auf diesem Wege erhaltene Äthyl-Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 127° erwies sich in der Analyse als rein und damit identisch mit der von Albers und Hackmack (26) dargestellten, die einen Fp. von 130° zeigte. Die neue Methylverbindung schmilzt bei 165° und ist infolge ihrer Schwerlöslichkeit in Äther leichter und schneller zu gewinnen als die Äthylverbindung.

Zur weiteren Synthese der C-Säure (XXI) ist eine Oxydation des durch Freisetzung aus dem entsprechenden Kupfer-Komplexsalz erhaltenen [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthyl- bzw. -methylesters (XXVII, XXV) an der CH_2 -Gruppe zur sekundären Alkoholgruppe und die anschließende Verseifung des Reaktionsproduktes (XXXVI) erforderlich. Als geeignetes Oxydationsmittel erscheint Bleitetraacetat, das den Ersatz eines H-Atoms durch eine OH-Gruppe unter gleichzeitiger Acetylierung derselben gestattet.



XXVII R = $-\text{C}_2\text{H}_5$

XXXVI

XXI

XXXV R = $-\text{CH}_3$

Die gute Löslichkeit sowohl des Bleitetraacetates als auch des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureesters in Benzol erlaubt eine Umsetzung in homogener Phase. Das Gelingen der Oxydation ist an der Ausscheidung des in Benzol unlöslichen Bleidiacetats zu erkennen, das leicht abgetrennt werden kann.

Diese Oxydationsmöglichkeit wurde schon von Albers und Hackmack (26) untersucht, jedoch nur mit einem öligen Rohprodukt des Äthylesters. Nunmehr können die aus den reinen Kupfer-Komplexsalzen freigesetzten Äthyl- bzw. Methylester eingesetzt werden. Die Oxydation hatte bei 40-50° unter Abscheidung der berechneten Menge an Bleidiacetat statt, sie entsprach also einer 100%igen Umsetzung. Das erhaltene Oxydationsprodukt (XXXVI), nach der obigen Formulierung [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-2-acetoxy-essigsäureester, war bei beiden Estern ein gelber Sirup, der erwartungsgemäß wegen der wahrscheinlichen Entstehung von Stereoisomeren infolge der Ausbildung eines neuen Asymmetriezentrums an C₂ und der überdies eintretenden Enolisierung nicht kristallisierte. Die Enolisierung ist an der Rotfärbung der [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-2-acetoxy-essigsäureester-Lösung mit Eisen(III)-chlorid zu erkennen; die rote Farbe darf nach entsprechenden Erfahrungen an Estern der Ascorbinsäure (44) als typisch für eine freie, enolische OH-Gruppe an C₃ bei blockierter OH-Gruppe an C₂ angesehen werden.

Die anschließende Verseifung wurde sowohl im alkalischen Medium mit nachfolgender Säurebehandlung des Verseifungsproduktes zwecks Lactonisierung als auch im sauren Medium durchgeführt. Albers und Hackmack (26) hatten bei alkalischer Verseifung des Äthylesters 4% einer Tillmans Reagens reduzieren Substanz, also eines Endiols, gefunden. Dieses war, da die Deutung der Reaktion nur die Entstehung von C-Säure zuläßt, als mit dieser identisch angesehen worden. Bei der jetzt vorgenommenen alkalischen Verseifung des entsprechenden Methylesters wurden ebenfalls sowohl in der Kälte als auch in der Siedehitze keine höheren Endiol-Ausbeuten erzielt (2-3%).

Eine geringe Ausbeuteerhöhung wurde bei saurer Verseifung erzielt, und zwar wurden beim Methylester bei Verseifung mit Normal-Schwefelsäure (1 1/2 Std. bei 50° und 4 Std. anschließend gekocht) 8,5% Endiol gefunden. Die 4 1/2 stündige Verseifung des Äthylesters in der Siedehitze mit Normal-Schwefelsäure ergab 6% Endiol. Die 5-stündige Verseifung (2 Stunden bei 20° und 3 Stunden bei 50°) des Methylesters mit 0,1-normaler Schwefelsäure ergab nur 3% Endiol.

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß das Endiol im sauren Milieu offensichtlich beständiger ist als im alkalischen, daß aber wegen auftretender Nebenreaktionen auch bei saurer Verseifung, trotz Anwendung reinster Ester, brauchbare Ausbeuten an C-Säure nicht zu erzielen sind. Dieser Weg zu ihrer Gewinnung wurde daher zu Gunsten des im folgenden Kapitel beschriebenen Weges verlassen.

III. Synthese des 2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylesters (C-Säuremethylester) durch Kondensation von 1-Threuronsäureester mit Glyoxylsäureester.

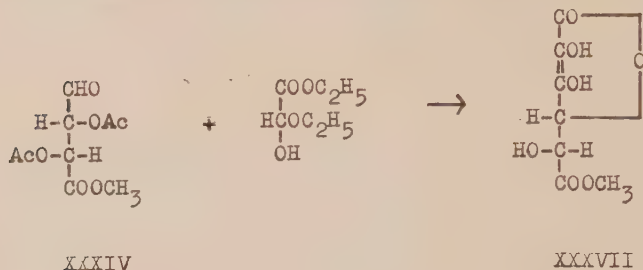
Der Diacetyl-1-threuronsäuremethylester (XXXIV) bot die Möglichkeit, auf die anfangs ^{x)} erwähnte Arbeitsweise zur Darstellung der Ascorbinsäure nach Helferich und Peters (15) zurückzugreifen. Diese Autoren kondensierten unter alkalischen Bedingungen Aldosen mit Glyoxylsäureester, sie erhielten dabei Verbindungen mit Endiolcharakter und der Ringstruktur der Ascorbinsäure; bei Verwendung von 1-Threose als Kondensationspartner erhielten sie 1-Ascorbinsäure selber. Die Reaktion ließ sich besonders gut mit den acetylierten Cyanhydrinen der Aldosen durchführen, die oft leichter zugänglich sind als die freien Zucker. Unter den Kondensationsbedingungen gehen die acetylierten Cyanhydrine in die zugrunde liegenden Aldosen über.

Die Durchführung der Kondensation mit Uronsäureestern müßte Verbindungen vom Typ der C-Säure liefern. Bei Einsatz von Diacetyl-1-threuronsäuremethylester (XXXIV) wäre also auf verhältnismäßig einfachem Wege die Synthese der C-Säure (XXI) - bzw. in absolut alkoholischer Lösung die ihres Methylesters (XXXVII) - denkbar.

Als Reaktionspartner geben Helferich und Peters (15) den Glyoxylsäureäthylester an, der sehr unbeständig ist. Die von ihnen angegebene Literaturstelle (45), nach der sie den Ester dargestellt haben, befaßt sich nur allgemein mit dem Herstellungsproblem. Nach der angegebenen Darstellung aus Weinsäurediäthylester und Bleitetraacetat liegt jedoch nicht der freie Ester, sondern dessen Halbacetal vor, das besonders beständig ist und sich sogar unzersetzt destillieren läßt (46). Es ist also wahrscheinlich, daß die genannten Autoren das Halbacetal verwendet haben. In einer späteren Arbeit von Stedehouder (47), der die Synthese nach Helferich und Peters näher untersucht, findet ebenfalls das Glyoxylsäureäthylester-halbacetal Verwendung, wobei die

x) s.S.4

Ausbeute der Arbeitsvorschrift nach Weygand (46) von 43% auf etwa 80% erhöht wurde. Diese neue Vorschrift wurde auch in dieser Arbeit angewandt.



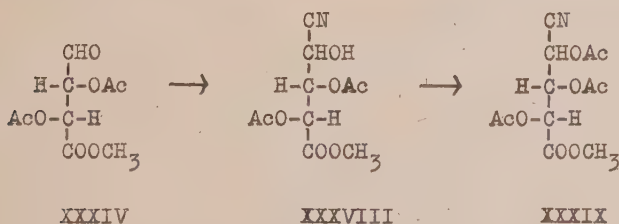
Die Kondensation wurde in methylalkoholischer Lösung in Gegenwart von Natriummethylat und unter Ausschluß von Sauerstoff mit dem acetylierten Threuronsäureester (XXXIV) und Glyoxylsäureäthylester-halbacetal unter den von Helferich und Peters (15) angegebenen und später von Stedehouder (47) näher ausgeführten Bedingungen vorgenommen. Diese Arbeitsweise wurde bereits von Albers und Krastinat^{x)} versucht, ohne daß es trotz umfangreicher Reinigungsoperationen gelang, den C-Ester zu isolieren.

Bei der Reaktion trat unter Braunfärbung geringe Verharzung ein. Die sofort nach beendeter Kondensation vorgenommene Titration mit Tillmans Reagens ergab zunächst eine Ausbeute von 50-60% Endiol (als C-Säuremethylester berechnet). Das bei der Isolierung erhaltene Rohprodukt stellte einen bräunlichen Sirup dar, der zunächst keinerlei Kristallisationstendenz zeigte. Daher wurde eine Reinigung und Anreicherung der Substanz über das Bleisalz versucht, ein Verfahren, das auch bei der Isolierung der l-Ascorbinsäure (48,15) angewandt wurde. Im vorliegenden Fall konnte trotz dreimaliger Wiederholung der Fällung das aus dem Bleisalz freigesetzte Kondensationsprodukt nicht zur Kristallisation gebracht werden; auch blieb der Endiol-Gehalt mit 56,5% bei jeder aus den Fällungen entnommenen Probe konstant. Eine Bleibestimmung

x) Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. Albers

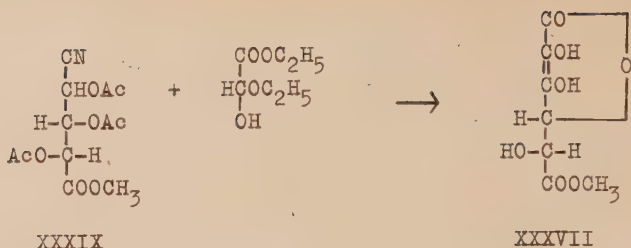
ergab, daß in der Tat das Bleisalz des C-Säuremethylesters vorliegt.

Entsprechend den Erfahrungen von Helferich und Peters (15), daß die acetylierten Cyanhydrine der Aldosen besonders gut reagieren, hätte es vorteilhaft sein können, den Threuronsäureester in das acetylierte Cyanhydrin zu überführen. Die ohne störende Nebenreaktion erfolgende Cyanwasserstoff-Anlagerung wurde zur Vermeidung von Verseifungs- und Umesterungsreaktionen in Essigesterlösung, unter Zugabe einer geringen Menge Triäthylamin als Kondensationsmittel, ausgeführt^{x)}. Das durch Abdampfen des Essigesters gewonnene Cyanhydrin (XXXVIII) konnte direkt mit überschüssigem Essigsäureanhydrid acetyliert werden. Dabei bildeten sich geringe Mengen tiefbraun gefärbter Harze, die eine Kristallisation des rohen Acetylproduktes verhinderten. Durch Ätherextraktion ließen sich diese praktisch ätherunlöslichen Nebenprodukte abtrennen. Das so gewonnene Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-acetylcyanhydrin (XXXIX) dürfte sterisch einheitlich sein, da es ohne Schwierigkeit aus dem sirupösen Rohprodukt in 80%iger Ausbeute kristallisiert anfällt. Die Anlagerung der Blausäure geschah also offenbar im asymmetrischen Sinne, wie es bei ähnlichen Cyanhydrinsynthesen bereits E. Fischer beobachtete.



Das Acetylcyanhydrin (XXXIX) wurde nun mit Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal kondensiert. Unter den alkalischen Bedingungen der Kondensation findet bei geringer Verharzung gleichzeitig Abspaltung der Acetylgruppen und der Blausäure statt, die Lactonisierung tritt beim Behandeln mit Säure ein.

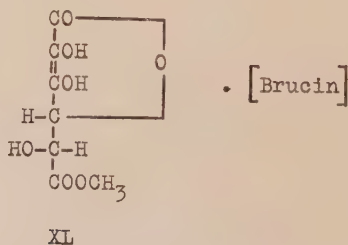
x) vgl. Albers und Krastinat (noch unveröffentlicht)



Die Titration des Reaktionsproduktes mit Tillmans Reagens ergab eine Ausbeute von 60-70% an Endiol (als C-Säuremethylester berechnet). Das nach der Aufarbeitung erhaltene sirupöse Rohprodukt kristallisierte nicht, und die Reinigung über das Bleisalz zeitigte keine anderen Ergebnisse wie bei der vorhergehenden Kondensation.

Der entscheidende Erfolg, den C-Säuremethylester selbst oder ein Derivat desselben kristallisiert abzuscheiden, brachte die Gewinnung eines definierten Brucinsalzes, dessen Zusammensetzung dem Mono-Brucinsalz des erwarteten C-Säuremethylesters (XL) entsprach. Es fiel in kurzen, derben Nadeln vom Schmelzpunkt 219-220° (Zers.) an, die spezifische Drehung in Wasser ist $[\alpha]_D^{20} = -48,7^\circ$ ($c=0,616$). Damit war erstmalig bewiesen, daß bei der Kondensation in der Tat C-Säuremethylester entstanden war. In Analogie zur l-Ascorbinsäure ist demnach die saure Natur des H-Atoms an C₃ für die Salzbildung verantwortlich.

Das Brucinsalz wurde aus der wäßrigen Lösung des sirupösen Kondensationsproduktes durch Zugabe des Alkaloids bis zur neutralen Reaktion erhalten. Aus den Kondensationsansätzen des Threuronsäure-acetylcyanhydrin-esters (XXXIX) konnte bisher kein Brucinsalz gewonnen werden.



Nach der Gewinnung des Brucinsalzes gelang es, auch unmittelbar aus dem bei der Kondensation von Threuronsäure-ester und Glyoxylsäureester-halbacetal sirupös anfallenden Rohprodukt, nach einigen Tagen Kristalle zu erhalten. Nachdem es in weiteren Versuchen gelang, durch sorgfältige Leitung der Kondensationstemperatur die durch Titration mit Tillmans Reagens feststellbare Ausbeute an C-Säuremethylester auf 60-75% zu steigern, ergab sich bei Ausbeuten von etwa 75% an regelmäßig die Möglichkeit, schon bei der direkten Aufarbeitung die Kristallisation des C-Säureesters zu erreichen. Nach ein- bis mehrtägigem Stehen im Eisschrank erhält man einen Kristallkuchen, der mit Sirup durchsetzt ist. Die Kristalle können durch Essigester von dem anhaftenden Sirup befreit werden; die Ausbeute an kristallisiertem C-Säuremethylester beträgt 15-20% der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Menge Threuronsäureester. Durch Umfällen aus Aethanol oder Essigester mit Petroläther erhält man den reinen 2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylester ("C-Säuremethylester") mit einem Zersetzungspunkt von 199-200°. Er bildet farblose, langgestreckt-prismatische, optisch-zweiachsig Kristalle mit großem Achsenwinkel, die sich unter dem Mikroskop orthorhombisch verhalten^{x)}.

Im Vergleich mit der durch Titration bestimmten höheren Ausbeute an Endiol (von etwa 75%) ist die Ausbeute an kristallisiertem C-Säureester mit etwa 20% noch nicht 1/3 der analytisch erfaßten, sie konnte trotz umfangreichen Bemühens nicht gesteigert werden. Es ist in diesem Zusammenhang aber darauf hinzuweisen, daß auch bei der vorher erwähnten, von Stedehouder (47) beschriebenen Gewinnung der l-Ascorbinsäure nur ein Teil derselben in kristallisierter Form erhalten wird.

Der erhaltene C-Säuremethylester zeigt eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = + 100$ (c=1 in Wasser) und $[\alpha]_D^{20} = - 80$ (c=1 in Methanol). Die mit Tillmans Reagens vorgenommene Titration ergibt einen Endiol-Gehalt von 99,8%, die Titration mit 0,1-normaler Jodlösung einen Gehalt von 98,5%.

Der C-Säuremethylester gibt, wie die Ascorbinsäure, nach dem Neutralisieren mit Natriumhydroxyd in wäßriger Lösung mit

x) Für freundliche Unterstützung danke ich Herrn Dr. v.Steinwehr-Mineralogisches Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

Eisen(III)-chloridlösung eine vorübergehende kräftig violettrote Färbung.

Das Absorptionsspektrum des C-Säuremethylesters wurde in einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter in 0,1n-Salzsäure (zur Verhinderung der Autoxydation) gemessen. Dabei ergibt sich ein Absorptions-Maximum bei 245 m μ . Eine zum Vergleich in der gleichen Konzentration in dem gleichen Lösungsmittel vorgenommene Messung der l-Ascorbinsäure gibt ein Maximum bei 242 m μ . Aus den fast gleich verlaufenden Absorptions-Kurven der beiden Substanzen (Abb.3,4) ergibt sich also, daß die für die Absorption verantwortlichen Molekül-Teile der l-Ascorbinsäure und des C-Säuremethylesters weitgehend miteinander übereinstimmen. Dadurch hat eine Beeinflussung der Endiolgruppierung durch die Carbomethoxygruppe im C-Säuremethylester nicht stattgefunden.

Die Dissoziationskonstante wurde durch potentiometrische Titration mittels einer Glaselektrode ermittelt. Der p_K -Wert des C-Säuremethylesters beträgt bei 18° 3,65 (Abb.1). Der zweite p_K -Wert konnte wegen der im alkalischen Medium rasch erfolgenden Oxydation bei Gegenwart von Luft nicht ermittelt werden. Im Gegensatz zur l-Ascorbinsäure, die einen p_{K1} -Wert von 4,10 (bei 24°) zeigt (7), ist beim C-Säuremethylester also Verschiebung des p_K -Wertes ins Saure festzustellen, die offenbar der endständigen Carbomethoxygruppe zuzuschreiben ist.

In der nachfolgenden Übersicht sind einige wichtigen Daten der l-Ascorbinsäure (I), der 6-Desoxy-l-ascorbinsäure (XVII), des C-Säuremethylesters (XXXVII) und des Brucinsalzes des C-Säuremethylesters (XL) aufgeführt. Die 6-Desoxy-l-ascorbinsäure ist hier von Interesse, weil in ihr ebenfalls eine Veränderung am C-Atom 6 vorgenommen wurde. Sie erwies sich bei der biologischen Prüfung am Meerschweinchen als vitaminwirksam, wenn auch die Wirksamkeit ungefähr nur 1/3 so groß ist wie die der l-Ascorbinsäure.

	Fp.	$[\alpha]_D^{20}$	p_K	Max.d.UV-abs. bei
l-Ascorbinsäure	192°	+21-25° (20%ige Lös. in Wasser)	4,10	242 m μ (in 0,1n-HCl)
6-Desoxy-l-ascorbinsäure	167-168°	+36,7° (0,01n-HCl)	-	-
C-Säuremethyl-ester	199-200° (Z.)	+10° (W.) - 8° (CH ₃ OH)	3,65	245 m μ (in 0,1n-HCl)
Brucinsalz des C-Säuremethyl-esters	219-220° (Z.)	-48,7° (W.)	-	-

Dissoziationskonstante des C-Säuremethylesters

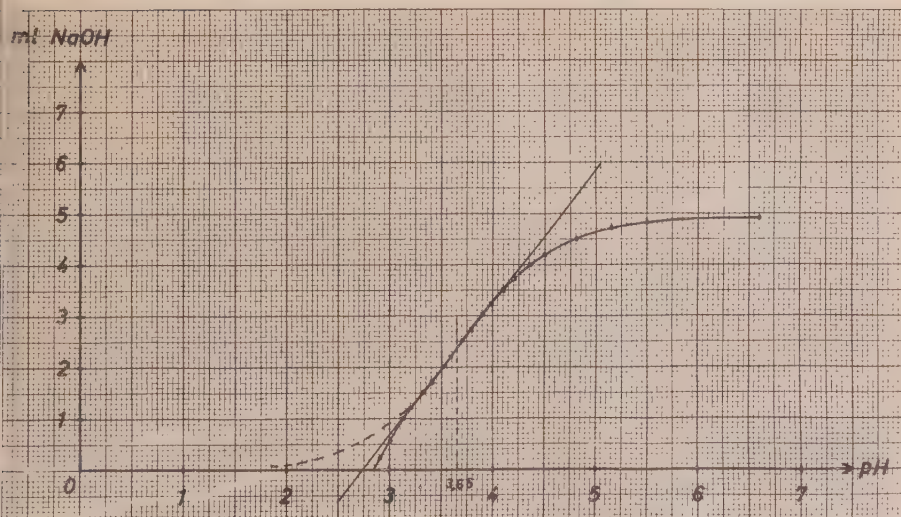


Abb. 1

Absorptionsspektrum der l-Ascorbinsäure
Lösungsmittel 0,1n-HCl, Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter

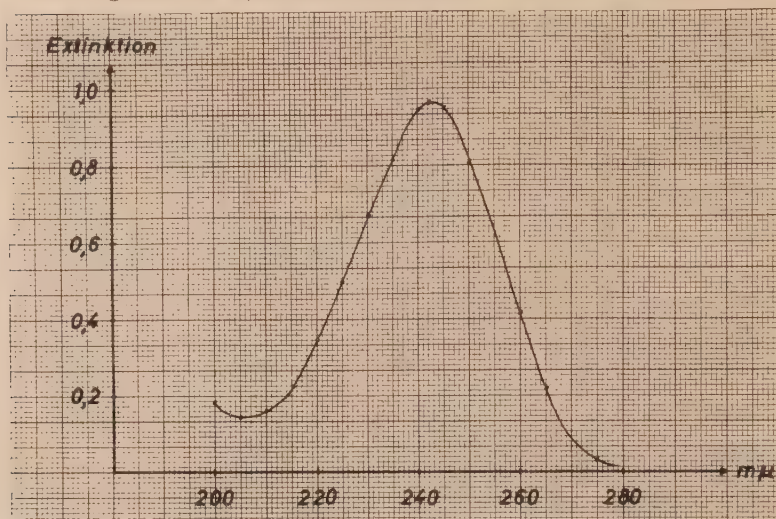


Abb. 2

Absorptionsspektrum des C-Säuremethylesters
Lösungsmittel 0,1n-HCl, Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter

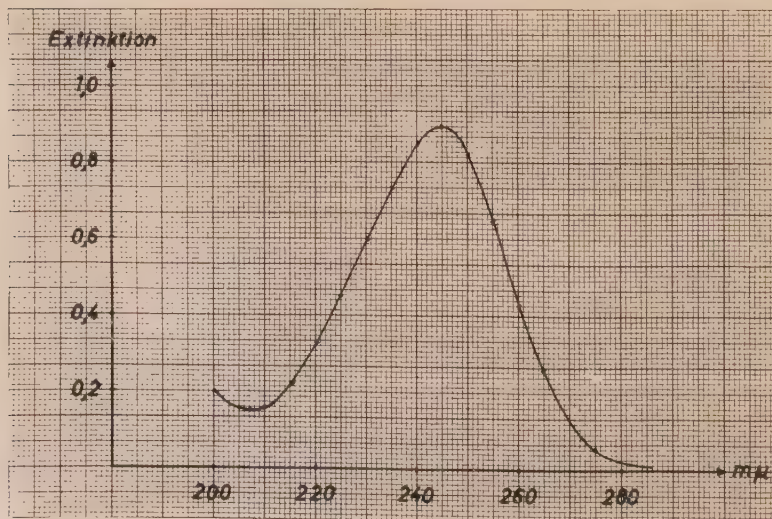


Abb. 3



Abb.4
C-Säuremethylester
(120 x vergrößert)

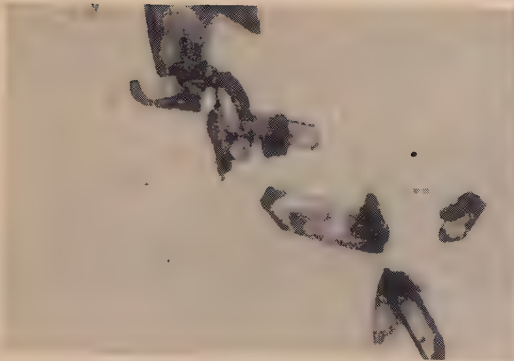
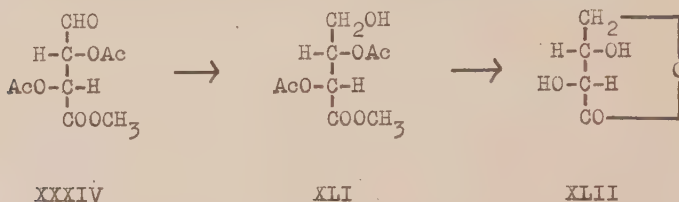


Abb.5
C-Säuremethylester
(120 x vergrößert)

IV. Untersuchungen zur Darstellung der l-Threonsäure.

a) Reduktion von l-Threuronsäureester.

Die beschriebene, leichte Zugänglichkeit des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters bot die Aussicht, dessen weitere Reduktion zur l-Threonsäure als Ausgangsprodukt der Ascorbinsäuresynthese zu untersuchen. Nach Verseifung würde die l-Threonsäure wegen ihres Lactonisierungsbestrebens als Lacton (XLII) anfallen, dessen Isolierung wegen der geringen Kristallisationstendenz der Lactone recht schwierig sein dürfte.



Lucas und Baumgarten (27) versuchten vergeblich, die Reduktion des Threuronsäureesters mit Aluminiumisopropylat und von d-Weinsäureestern nach Bouveault-Blanc (49) mit Natrium und Alkohol durchzuführen. Die durch Umsatz mit Natriumamalgam unter vorheriger Verseifung versuchte Reduktion des Threuronsäureesters führte nur zu einem sirupösen Reaktionsgemisch, das nicht kristallisierte und aus dem lediglich das Brucinsalz der l-Threonsäure zu erhalten war. Bei wiederholter Nacharbeitung dieser letzten Methode konnte ich auch nach Änderung der Bedingungen wie Lucas und Baumgarten nur feststellen, daß die Aufarbeitung der Umsetzungsprodukte stets zu einem sirupösen Produkt führt, so daß eine Weiterarbeit zum Threonsäurechlorid praktisch aussichtslos war.

Übersichtlicher erschien die katalytische Reduktion des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters (XXXIV), über die Patentangaben von Pasternack und Patelski (29) vorliegen. Die beschriebene Hydrierung in Dioxan bei Raumtemperatur, 120 atü und mit Raney-Nickel als Katalysator, die nach Verseifung

im sauren Medium sogar die Isolierung kristallisierten 1-Threonsäurelactons erlauben soll, konnte von Lucas und Baumgarten (27) allerdings nicht erreicht werden.

Wegen dieser unterschiedlichen Ergebnisse wurde eine Nacharbeitung unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Sie zeigte, daß in der Tat nach den Angaben von Pasternack und Patelski der Diacetyl-1-threonsäuremethylester (XLI) in fast quantitativer Ausbeute zu erhalten ist. Für den Erfolg der Reduktion ist jedoch der Einsatz eines einwandfreien, durch Hochvakuum-Destillation gereinigten Diacetyl-threuronsäureesters und die Aktivität des Katalysators Voraussetzung. Raney-Nickel erwies sich gegenüber den anderen erprobten Katalysatoren ^{x)} - wie PtO_2 , Pd-Raney-Nickel 2%ig, Pd-Aktivkohle 5%ig und Pd-BaSO₄ 5%ig - als überlegen.

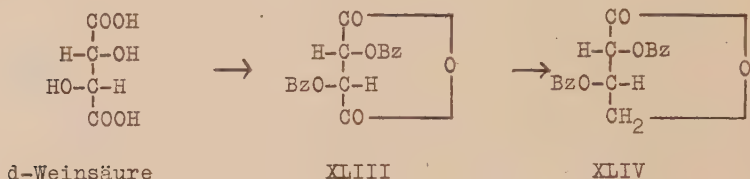
Die von Pasternack und Patelski angegebenen Versuchsbedingungen wurden nur wenig abgeändert. Die Reaktionszeit wurde teilweise bis zu 18 Stunden ausgedehnt, günstig erwies sich die Durchführung der Reduktion bei möglichst hohen Drucken (bis zu 225 atü). Temperaturerhöhung, die Lucas und Baumgarten bei ihren erfolglosen Versuchen angewandt haben, schien wegen der Gefahr einer Polymerisation unzweckmäßig zu sein.

Der nach der Umsetzung und nach Aufbewahren im Kühlschrank alsbald in kristallisierter Form zu erhaltende Diacetyl-1-threonsäuremethylester enthielt, wie sich an der Reduktion gegen Fehlingsche Lösung zeigte, noch geringe Mengen nicht umgesetzten Ausgangsmaterials. Eine erforderliche Reinigung durch Umkristallisation war nur unter erheblichen Verlusten durchführbar.

x) Der Fa. Degussa-Frankfurt a.M., insbesondere den Herren Dr. Pickhart-Hanau und Dr. Huemer-Frankfurt, bin ich für die Unterstützung in der Durchführung vieler Versuche und für die freundliche Überlassung der Katalysatoren zu großem Dank verpflichtet.

b) Reduktion von Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid.

Nach Micheel und Peschke (30) kann die Reduktion der d-Weinsäure direkt über das Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid (XLIII) zum leicht kristallisiert erhältlichen Dibenzoyl-l-threonsäurelacton (XLIV) durchgeführt werden. Die anschließende Verseifung liefert das schwieriger kristallisierende l-Threonsäurelacton.



Die Reduktion des Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids wurde zunächst nach den vorliegenden Angaben in Dioxan bei 90° und 3 atü mit Pd-Bariumsulfat als Katalysator versucht, ohne daß jedoch eine Wasserstoff-Aufnahme festzustellen war. Auch nach Anwendung höherer Drucke, Temperaturerhöhung und Verlängerung der Versuchsdauer konnten bei der Aufarbeitung bessere Ergebnisse nicht erzielt werden. Zur Hauptsache wurde nicht umgesetztes Ausgangsprodukt zurückgewonnen, während der Rest - ein sauer reagierendes, ätherlösliches Produkt, das beim Waschen der ätherischen Lösung mit Natriumbikarbonat-Lösung in die wäßrige Phase überging - kein Dibenzoyl-l-threonsäurelacton sein konnte, da dieses ätherlöslich ist und neutral reagiert. Es blieben nach dem Abdampfen des Äthers geringe Mengen eines sirupösen Produktes übrig, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Da bei der Hydrierung eine Druckabnahme am Manometer des Autoklaven nicht festzustellen war, erschien eine Wasserstoff-Aufnahme somit überhaupt fraglich.

Als Reaktionsgefäße wurden Schüttelautoklaven, Magnetrührautoklaven und eine Schüttelbirne (vgl. Skita (50)) benutzt. Diese letztere bestand aus einem 500 ml-Rundkolben aus Duranglas, in dessen Glasschliff ein Kupferrohr eingeschliffen war. Das Kupferrohr war mittels

eines Ventils und eines Vakuum-Kunststoffschlauches mit dem Wasserstoff-Vorratsbehälter verbunden. Der Kolben wurde auf einer Schüttelmaschine elektrisch beheizt, so daß eine genaue Einhaltung der erforderlichen Temperatur möglich war.

Nachdem die Reinheit des Ausgangsmaterials und des Lösungsmittels sichergestellt war, wurde nach den beim Threuronsäure-ester gemachten Erfahrungen dem Katalysator eine besondere Beachtung geschenkt. Trotz umfangreicher Bemühungen zeigte sich zunächst, daß verschiedene Palladium-Bariumsulfat-Katalysatoren zwar für die Hydrierung von Malein- und Zimtsäure und selbst für die Rosenmund-Reduktion brauchbar, daß sie aber für die Reduktion des Anhydrids ungeeignet waren. Der Einsatz von Raney-Nickel war in diesem Falle zwecklos, da es für die Reduktion der Carboxylgruppe an kürzeren C-Ketten noch keine brauchbaren Raney-Kontakte gibt.

Erst bei Anwendung von Platinoxid oder 5%iger Palladium-Aktivkohle als Katalysator konnte eine Reduktion in Dioxan oder Tetrahydrofuran beobachtet werden. Bei Drucksteigerung (bis 100 atü) und Temperaturerhöhung (bis 100°) konnte die berechnete und sogar eine darüber hinausgehende Wasserstoff-Aufnahme festgestellt werden. Es ist darum zweckmäßiger, bei niedrigerem Druck (bis 30 atü) zu arbeiten, um gleichzeitig die Wasserstoff-Aufnahme am Druckabfall des Manometers besser verfolgen zu können. Nach Aufnahme der für die Reduktion einer Carboxylgruppe berechneten Wasserstoffmenge ist die Hydrierung abzubrechen.

Bei der Aufarbeitung solcher Ansätze blieb im Gegensatz zu früheren Versuchen mit Palladium-Bariumsulfat als Katalysator kein Ausgangsmaterial zurück; es wurde ein sauer reagierender, völlig ätherlöslicher Sirup erhalten. Nach der Behandlung mit Natriumbikarbonat-Lösung konnte in 6 bis 16%iger Rohausbeute eine schmierige Masse erhalten werden, aus deren ätherischer Lösung das kristallisierte Dibenzoyl-l-threonsäurelacton durch Zugabe von Petroläther erhalten werden konnte. Die von Micheel und Peschke angegebenen Ausbeuten (31-42%) konnten in keinem Fall erreicht werden.

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß die katalytische Reduktion des Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids zum Lacton zwar möglich ist, aber nicht zu einer präparativ brauchbaren Methode ausgestaltet werden kann.

Es wurde noch versucht, eine Reduktion des Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids mit Lithium-aluminiumhydrid (51,52) durchzuführen, wobei angenommen wurde, daß dabei ebenso wie bei der katalytischen Hydrierung nach der Reduktion der ersten Carboxylgruppe die zweite gar nicht oder zum mindesten sehr langsam angegriffen wird.

Bei Einsatz von $1/2$ Mol oder von 1 Mol Lithium-aluminiumhydrid auf 1 Mol Anhydrid ergeben sich bei der Aufarbeitung nur sirupöse Produkte, die darauf schließen lassen, daß die Umsetzung bei diesem äußerst aktiven Reduktionsmittel nicht nur in der gewünschten Richtung abläuft, sondern daß unter Angriff auch der Estergruppen ein Reaktionsgemisch entsteht, aus dem sich Einzelbestandteile in kristallisierter Form nicht ohne weiteres isolieren lassen. Die Reduktion der d-Weinsäure über das Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid mit Lithium-aluminiumhydrid ist also für unsere Zwecke unbrauchbar.

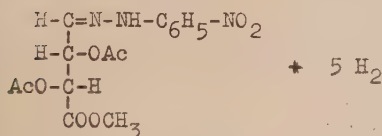
c) Reduktion von l-Threuronsäureester-Derivaten.

Ein dritter, indirekter Weg, vom Threuronsäureester zur l-Threonsäure zu gelangen, wäre in dessen Kondensation etwa mit Phenylhydrazin, Semikarbazid oder Hydroxylamin und der anschließenden hydrierenden Spaltung der Kondensationsprodukte zur γ -Aminosäure denkbar, die nach Umsetzung mit salpetriger Säure l-Threonsäure liefert.

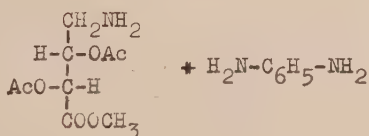
Der Threuronsäureester erwies sich als recht reaktionsträge, so daß z.B. ein Semikarbazon oder ein Oxim nach den gebräuchlichen Methoden überhaupt nicht gebildet wird; die Umsetzung mit Phenylhydrazin führt nur zu öligen Produkten. Lediglich mit p-Nitrophenylhydrazin und Dinitrophenylhydrazin können, wie schon Lucas und Baumgarten (27) beschreiben, kristallisierte Kondensationsprodukte erhalten werden.

Die katalytische Hydrierung des p-Nitrophenylhydrazons (XLV) verlief unter Aufnahme von 5 Molen Wasserstoff. Die

Isolierung des entstandenen 1-Threo-3-amino-1,2-diacetoxy-buttersäuremethylesters (XLVI) stieß jedoch auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Die Abtrennung des gleichzeitig gebildeten p-Phenylendiamins, das bei Zutritt von Luftsauerstoff zum Chinondiimin und dessen sekundären Umwandlungsprodukten weiterreagiert, machte das Arbeiten unter Stickstoffatmosphäre erforderlich.



XLV



XLVI

Gemäß einer allgemeinen Trennungsmethode für aliphatische und aromatische Amine wurde die wäßrige Emulsion der Amine mit Kohlendioxyd gesättigt. Im allgemeinen lassen sich dann die aromatischen Amine mit Äther ausschütteln, während die aliphatischen als Carbonate im Wasser gelöst bleiben. In vorliegendem Falle konnte eine Trennung nicht erzielt werden.

Daraufhin wurden beide Amine als Hydrochloride durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in ihre Lösung in trockenem Äther ausgefällt. Eine Trennung durch fraktionierte Zerlegung der Salze mit verdünnter Lauge ließ sich jedoch nicht erreichen.

Die durchgeführten Arbeiten haben ergeben, daß die günstigste Darstellung der 1-Threonsäure aus d-Weinsäure trotz Ausbeuteverlusten in der katalytischen Reduktion des Diacetyl-1-threuronsäureesters besteht.

Zusammenfassung.

Die Synthese des ascorbinsäureähnlichen 2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylesters („C-Säuremethylester“) mit d-Weinsäure als Ausgangsmaterial führt zu folgenden Ergebnissen:

1. Es wird eine Vorschrift für die quantitative Reduktion des Diacetyl-d-weinsäuremethylesterchlorides nach Rosenmund zum Diacetyl-1-threuronsäuremethylester angegeben. Die Verfolgung der Reduktion geschieht durch quantitative Bestimmung des entweichenden Chlorwasserstoffs.

2. Die Beschaffenheit des jeweils frisch hergestellten Katalysators ist für diese Reduktion von entscheidender Bedeutung. Die Wiedergewinnung des Palladiumsalzes aus einem gebrauchten Palladium-Bariumsulfat-Katalysator muß über das Palladiummetall erfolgen, um einen reaktionsfähigen Katalysator erneut herstellen zu können. Der so erhaltene Katalysator erweist sich als besonders aktiv.

3. Zur Charakterisierung des Threuronsäureesters wird das bisher nicht beschriebene Thiosemikarbazon hergestellt.

4. Durch Kondensation des Diacetyl-1-threuronsäuremethylesters mit Diazoessigester wird [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthylester leicht zugänglich gemacht. Die Reinigung erfolgt über die kristallisierte Kupfer-Komplexverbindung. Die Kupfer-Komplexverbindung des entsprechenden Methylesters wird erstmalig dargestellt. Für beide Ester werden in systematischen Versuchen die Bedingungen optimaler Ausbeuten bestimmt.

5. Durch Oxydation des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthyl- bzw. -methylesters mit Bleitetraacetat und Verseifung des Oxydationsproduktes in alkalischem oder saurem Medium wird in geringer Ausbeute 2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton („C-Säure“) gebildet.

6. Die Kondensation von Diacetyl-1-threuronsäuremethylester mit Glyoxylsäureäthylester-halbacetal führt zum 2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylester („C-Säuremethylester“), einem Analogon der natürlichen Ascorbinsäure.

Der „C-Säuremethylester“ wird in farblosen, langgestreckt-prismatischen Kristallen vom Fp. 199-200° (Zers.) und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (c=1 in Wasser) bzw. $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ (c=1 in Methanol) erhalten.

In wäßriger Lösung liegt der „C-Säuremethylester“ vollständig als Endiol vor. Die Lösung zeigt im Ultraviolett ein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 245 \text{ m}\mu$.

Der p_K -Wert beträgt 3,65 (bei 18°).

7. Aus dem Kondensationsansatz Diacetyl-l-threuronsäuremethylester-Glyoxylsäureester-halbacetal ist ein kristallisierendes Brucinsalz des „C-Säuremethylesters“ in farblosen, derben Nadeln vom Fp. 219-220° (Zers.) zu gewinnen.

8. Die Herstellung des Cyanhydrins und des Acetylcyanhydrins des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters wird beschrieben.

9. Die Kondensation von Diacetyl-l-threuronsäuremethylesteracetylcyanhydrin mit Glyoxylsäureäthylester-halbacetal führt ebenfalls zum „C-Säuremethylester“, der jedoch aus dem Reaktionsprodukt nicht in kristallisierter Form erhalten werden kann.

Die im Hinblick auf eine l-Ascorbinsäuresynthese untersuchte Reduktion des Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids bzw. des Diacetyl-l-threuronsäuremethylesters führt zu folgenden Ergebnissen:

10. Die Reduktion der d-Weinsäure über das Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid zum Dibenzoyl-l-threonsäurelacton ist nach den Angaben von Micheel und Peschke (30) zwar möglich, aber die Ausbeuten sind für eine Weiterarbeit zu gering. Als geeignete Katalysatoren erweisen sich Palladium-Aktivkohle und Platinoxid, nicht geeignet ist Palladium-Bariumsulfat. Druck und Temperatursteigerung sind erforderlich. Als Lösungsmittel sind trockenes Dioxan oder Tetrahydrofuran geeignet.

11. Der Versuch einer Reduktion des Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids mit Hilfe von Lithium-aluminiumhydrid ergibt keine definierten Endprodukte.

12. Die Reduktion des Diacetyl-1-threuronsäuremethylesters zu Diacetyl-1-threonsäuremethylester ist in fast quantitativer Ausbeute möglich; von den erprobten Katalysatoren erweist sich frisch hergestelltes, pyrophores Raney-Nickel als am geeignetsten. Extrem reines Ausgangsmaterial ist erforderlich.

13. Die hydrierende Spaltung des aus Diacetyl-1-threuronsäuremethylester erhaltenen p-Nitrophenylhydrazons zum 1-Threo-3-amino-1,2-diacetoxy-buttersäuremethylester und p-Phenylendiamin führt wegen der Nichtabtrennbarkeit des p-Phenylendiamins aus dem Reaktionsgemisch zu keinem Erfolg.

Experimenteller Teil.

Diacetyl-d-weinsäureanhydrid (XXXII).

Vorschrift: Wohl und Oesterlin (53).

200 g (1,25 Mol) Weinsäure werden mit 400 ml Essigsäureanhydrid und 6 ml konz. Schwefelsäure übergossen. Die Mischung erwärmt sich und es bildet sich eine klare Lösung, aus der das Produkt beim Erkalten, am besten beim Stehen über Nacht im Eisschrank, auskristallisiert. Nach dem Absaugen wird zur Reinigung einige Male mit wasserfreiem Äther gewaschen.

Da die Verbindung an der Luft, unter Bildung von Diacetyl-d-weinsäure, Feuchtigkeit absorbiert, empfiehlt es sich, sie sogleich weiterzuverarbeiten.

Ausbeute: 230-245 g (80-85% der Theorie)

Fp. 135° (aus Benzol).

Diacetyl-d-weinsäure-monomethylester (XXXIII).

Vorschrift: Lucas und Baumgarten (27)

216 g (1 Mol) Diacetyl-d-weinsäureanhydrid werden mit 80 ml absolutem Methanol versetzt. Es wird sofort kräftig geschüttelt, wobei sich die Masse erwärmt und verflüssigt. Beim Abkühlen kristallisiert der Halbester aus. Dann wird von einer geringen Menge überschüssigen Methanols abgesaugt und einige Stunden an der Luft getrocknet.

Bei Verwendung des nach obigem Verfahren hergestellten Anhydrids fällt der Halbester in genügender Reinheit an, so daß man ihn ohne Umkristallisation weiterverarbeiten kann.

Ausbeute: ca. 198 g (80% der Theorie)

Fp. 124°.

Diacetyl-d-weinsäure-methylesterchlorid (XXV).

Vorschrift: Lucas und Baumgarten (27).

124 g (0,5 Mol) Diacetyl-d-weinsäure-monomethylester werden mit der gleichen Menge farblosen Thionylchlorids (über Terpentinöl und Bienenwachs destilliert) im Wasserbad bei 60-75° bis zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt. Nach einigen Stunden ist eine klare Lösung entstanden und damit die Reaktion beendet. Zum Auskristallisieren des Esterchlorides wird der Ansatz über Nacht in den Eisschrank gestellt. Am folgenden Tage wird das überschüssige Thionylchlorid abgesaugt, der Rückstand zerkleinert und mit wasserfreiem Ather ausgewaschen. Schließlich wird noch ein- bis zweimal aus trockenem Benzol oder Xylol umkristallisiert. Nach dem Umkristallisieren wird zunächst mit dem Lösungsmittel, dann mit trockenem Ather nachgewaschen und darauf im Exsiccator über Schwefelsäure (oder Phosphorpentoxyd), Kaliumhydroxyd und Paraffinschnitzeln getrocknet.

Lucas und Baumgarten bezeichnen dieses Produkt als nicht sehr haltbar, da es sich leicht, sogar in einer zugeschmolzenen Ampulle oder im Exsiccator, verflüssigt. Im Gegensatz hierzu fand ich eine gute Haltbarkeit der Substanz auch nach längerem Stehen im verschlossenen Gefäß. Gegen Luftfeuchtigkeit ist sie jedoch sehr empfindlich. Zum Verdunsten letzter Reste von Thionylchlorid darf sie deshalb vor dem Trocknen nur kurze Zeit an der Luft ausgebreitet werden. Zur Weiterverarbeitung ist auf jeden Fall reines Esterchlorid erforderlich, das keine Spuren von Thionylchlorid mehr enthalten darf.

Ausbeute: ca. 106 g (80% der Theorie)

Fp. 108,5° (aus Benzol).

Diacetyl-l-threuronsäuremethylester (XXIV).

In einem Dreihalskolben mit Rührwerk, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler werden 106,6 g (0,4 Mol) reines Diacetyl-d-weinsäure-methylesterchlorid, 3,2 g Acetylchlorid,

8 g eines frisch bereiteten, 5%igen Palladium-Bariumsulfat-Katalysators und 240 ml technisches, mehrere Stunden über Natrium zum Sieden erhitztes und abdestilliertes Xylol gebracht. Nach dem Vertreiben der Luft im Reaktionsgefäß durch Wasserstoff wird unter kräftigem Rühren und Erhitzen im Ölbad auf 120-125° ein mäßig schneller, getrockneter Wasserstoffstrom (2-5 Blasen pro Sekunde) durch den Kolben geleitet. Dabei geht das Esterchlorid in Lösung. Der Wasserstoff wird durch eine Sicherheitsflasche und durch je eine Waschflasche mit Kaliumpermanganat-Lösung und konz. Schwefelsäure sowie durch ein mit P_2O_5 beschicktes Rohr geleitet.

Als bald beginnt die HCl-Entwicklung, die während 3-8 Stunden, je nach Beschaffenheit des Katalysators, fast gleichmäßig ist. Die Umsetzung wird verfolgt, indem der in bestimmten Zeiträumen entweichende Chlorwasserstoff in einer mit abgemessenen Mengen eingestellter Natronlauge gefüllten Vorlage aufgefangen wird. So werden z.B. jeweils 2 ml 5n-Natronlauge unter Zusatz von Phenolphthalein als Indikator vorgelegt; nach Verbrauch derselben wird die dazu nötig gewesene Zeit genommen und alsdann erneut 2 ml 5n-Natronlauge hinzugegeben (Abb.6). Zur Vermeidung eines Überdruckes wird an die Apparatur ein schwacher Unterdruck angelegt.

Nach quantitativer Umsetzung wird zur Vertreibung des Wasserstoffs ein inertes Gas (N_2 oder CO_2) durch das Reaktionsgefäß geleitet und vom Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrat, das bei richtiger Durchführung des Versuches farblos ist, scheiden sich nach ein- bis mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur etwa 60-75% (55,6-69,5 g) des Threuronsäureesters kristallin ab. Der Rest (bis 98% = 90,8 g) läßt sich durch weitgehendes Einengen der Mutterlauge (auf ca. 5 ml) im Vakuum nach eintägigem Stehen ebenfalls in kristallisierter Form erhalten. Diese zweite Fraktion enthält als Verunreinigung Chlorwasserstoff und muß zur Reinigung im Hochvakuum destilliert werden.

Die Zusammenstellung einiger Reduktionsversuche gibt Tabelle 1.

Der Threuronsäureester ist unter normalen Bedingungen nicht längere Zeit haltbar. Da er an der Luft unter Abgabe von Essigsäure rasch zerläuft, wird er in einer zugeschmolzenen Ampulle unter Lichtschutz kühl aufbewahrt und zweckmäßig bald weiterverarbeitet.

Tabelle 1

Zusammenstellung von Reduktionsversuchen beim Diacetyl-1-threuronsäuremethylester.

Ester-chlorid	Pd-BaSO ₄ -Katalysator (5%ig)	Temperatur	Versuchsdauer	Umsatz	Ausbeute
53,3 g	15 g aus regeneriertem PdCl ₂	120-140°	3 1/4 Std.	89%	keine kristallisierte Subst.
42,6 g	12 g "	110-125°	8 Std.	80%	"
53,3 g	22,5 g "	120-125°	19 Std.	87,4%	"

53,3 g	15 g aus frisch bezogenem PdCl ₂ p.a.	120-125°	8 Std.	95%	55% auskristallisiert
53,3 g	10 g "	125-130°	4 1/2 Std.	96,5%	60% "

53,3 g	4 g aus über d. Metall aufgearb. PdCl ₂	120-125°	3 Std.	100% (s.Kurve I)	fast quantitativ
106,4 g	8 g "	120-125°	6 Std.	100% (s.Kurve II)	"

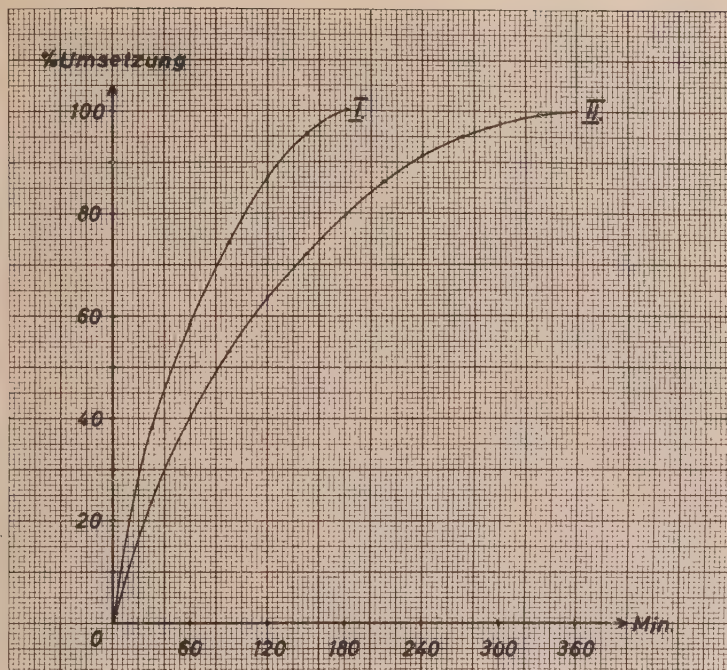


Abb. 6

Da Umkristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln keine befriedigenden Ergebnisse zeigen, wird der für Hydrierungen benötigte Threuronsäureester zur weiteren Reinigung im Hochvakuum destilliert. Im (100 ml) Säbelkolben geht er bei 0,025 mm Hg und 135-137° Ölbadtemperatur über und erstarrt innerhalb kurzer Zeit. Der so gereinigte Threuronsäureester hat einen Schmelzpunkt von 82-83°. Durch Umkristallisieren aus viel Äther, was allerdings mit erheblichen Ausbeuteverlusten verbunden ist, läßt sich der Schmelzpunkt auf 84° erhöhen.

Der Ester ist löslich in Aceton, Aethanol, Chloroform, Dioxan, Essigester, Methanol und Wasser; schwerlöslich in Äther, Benzol, Toluol, Xylol; unlöslich in Petroläther.

Analyse:^{x)} $C_9H_{12}O_7$ (Mol-gew. 232,186)

11,89 mg Substanz: 5,76 mg H_2O ; 20,39 mg CO_2

Berechnet: C 46,55% H 5,21%

Gefunden : C 46,80% H 5,42% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1006 g gelöst zu 10 ml A c e t o n

$$\alpha_D^{20} = -0,11^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$$

(nach Pasternack und Patelski

$$[\alpha]_D^{20} = -22,5^\circ)$$

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml M e t h a n o l

$$\alpha_D^{20} = -0,28^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$$

(nach Lucas und Baumgarten

$$[\alpha]_D^{20} = -55,2^\circ).$$

x) Für die freundliche Ausführung der Analysen bin ich den Chemischen Fabriken Knoll AG., Ludwigshafen, zu großem Dank verpflichtet.

Diacetyl-l-threuronsäuremethylester-thiosemikarbazon.

2,32 g (0,01 Mol) Diacetyl-l-threuronsäuremethylester werden in 16 ml absolutem Aethanol unter Erwärmen gelöst und mit einer konzentrierten, in siedendem Wasser hergestellten Lösung von 0,91 g (0,01 Mol) Thiosemikarbazid versetzt. Wenn Thiosemikarbazid ausfällt, wird noch etwas erwärmt, worauf eine klare Lösung entsteht. Nach eintägigem Stehen wird der Alkohol im Vakuum abgedampft. Dabei scheidet sich das Thiosemikarbazon in farblosen Kristallen ab.

Man filtriert ab, löst die Kristalle in wenig Essigester und fällt durch allmähliche Zugabe von Petroläther und Stehenlassen im Eisschrank wieder aus. Nach zweimaligem Umfällen und Trocknen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure erhält man ein reines Produkt.

Rohausbeute: 2,6 g (85%)

Fp. 117°

Analyse: $C_{10}H_{15}O_6N_3S$

(Mol-gew. 305,30)

13,15 mg Substanz: 5,80 mg H_2O ; 18,98 mg CO_2

4,190 mg Substanz: 0,510 mg N_2 (24°, 758 mm)

9,560 mg Substanz: 7,300 mg $BaSO_4$

Berechnet: C 39,33% H 4,95% N 13,76% S 10,50%

Gefunden : C 39,39% H 4,94% N 13,95% S 10.48% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml A c e t o n

$$\alpha_D^{20} = +0,14^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$$

Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (5%ig).

Der Katalysator wird in Anlehnung an die Vorschriften von Schmidt (54) und Mozingo (40) hergestellt.

In einem Becherglas wird eine Lösung von 8,37 g Bariumchlorid-Dihydrat in 500 ml destilliertem Wasser unter gutem Umrühren bei 60° bis zur schwach sauren Reaktion rasch mit 6n-Schwefelsäure versetzt. Zu dieser heißen Bariumsulfat-Suspension wird eine durch Erhitzen erhaltene Lösung von 0,68 g Palladium(II)-chlorid in 5 ml 25%iger Salzsäure und 5 ml Wasser sowie 0,5 ml Formaldehyd-Lösung (40%ig) hinzugefügt. Unter ständigem Umrühren und Erhitzen macht man die Suspension zur Reduktion langsam mit 2n-Natronlauge schwach alkalisch und erhitzt danach unter weiterem Rühren noch 5 Minuten zum Sieden. Danach ist die Lösung farblos und frei von Palladiumchlorid. Nach Absetzen des Katalysators wird die klare, überstehende Flüssigkeit abdekantiert und der graue Niederschlag auf einer Glasfritte (G 3) mehrmals mit heißem Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen. Fritte und Katalysator werden dann im Trockenschrank bei 80° getrocknet. Schließlich wird der Katalysator gepulvert und in einer gut schließenden Flasche aufbewahrt. Die eingesetzten Mengen sind für die Herstellung von 8 g trockenem Katalysator berechnet.

Alle Operationen dürfen nur in Glas- oder Porzellan-gefäßen durchgeführt werden, um eine Vergiftung mit Eisen oder anderen Schwermetallen zu verhindern.

Ein besonders aktiver Katalysator wird bei Verwendung eines nach der folgenden Aufarbeitungsvorschrift gewonnenen Palladiumchlorids erhalten. Da seine Aktivität aber innerhalb weniger Tage abnimmt, ist es für eine gute Katalysatorwirkung, also für eine rasch verlaufende Hydrierung und die Gewinnung eines einwandfreien Threuronsäureesters empfehlenswert, den Katalysator für jede Umsetzung frisch herzustellen.

Aufarbeitung des gebrauchten Katalysators zu Palladiumchlorid.

Der vom Reaktionsgemisch abfiltrierte Katalysator wird zur Zerstörung des organischen Materials kräftig geglüht. Die Abtrennung des Palladiums vom Bariumsulfat geschieht durch mehrmaliges Auskochen des Glührückstandes mit Königswasser und anschließende Filtration durch eine Glasfritte. Die Filtrate werden in einer Porzellanschale zur Trockene eingedampft, mit Salzsäure aufgenommen und zur Entfernung letzter Reste von Bariumsulfat nochmals durch eine Glasfritte (G 3) filtriert. Dann wird wieder zur Trockene eingedampft, der Rückstand in viel Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure gelöst und in diese Lösung ein Eisennagel hineingelegt. In ca. 1 Stunde ist die Lösung farblos, und das Palladium hat sich in schwarzen Flocken abgeschieden. Das Palladium wird abfiltriert, zuerst mit 5n-Salzsäure ausgewaschen und dann zur Entfernung etwaiger Eisenreste mehrmals mit 0,5n-Salzsäure ausgekocht, bis mit Ammoniumrhodanid und mit Kaliumferricyanid keine Färbung mehr entsteht. Daraufhin wird das reine Palladium in Königswasser gelöst, die Lösung bis fast zur Trockene eingeeengt, zweimal mit konz. Salzsäure abgeraucht und schließlich zur Trockene eingedampft. Das gewonnene Palladium(II)-chlorid wird nach der vorhergehenden Vorschrift für die Bereitung des besonders aktiven Katalysators verwendet.

Kupfer-Komplexsalz des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)] - essigsäureäthylesters (XXVII).

23,2 g (0,1 Mol) kristallisierter Diacetyl-l-threuronsäuremethylester werden mit 34,2 g (0,3 Mol) Diazoessigsäureäthylester ohne Lösungsmittel vermischt. Bei Verwendung reinen Threuronsäureesters soll dabei unter gleichmäßiger Stickstoff-Entwicklung nur geringe Erwärmung eintreten. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur erhält man ein dickflüssiges, gelbes Reaktionsgemisch. Die träge gewordene Gasentwicklung wird durch lebhaftes Schütteln wieder belebt, bis sie bald ganz aufhört und damit das Ende der Reaktion anzeigt.

Der überschüssige Diazoessigester wird entweder zurückgewonnen^{x)} oder durch Zugabe von genügend $2n\text{-H}_2\text{SO}_4$ unter Kühlung zerstört. Wenn keine Stickstoff-Entwicklung mehr statthat, werden zur Lösung 250 ml Benzol hinzugegeben, die Säure abgezogen und die benzolische Lösung im Scheidetrichter mit Wasser zur Entfernung von Säureresten gewaschen. Dann wird durch halbstündiges, intensives Schütteln mit 250 ml wäßriger, 5%iger Kupferazetat-Lösung auf einer Schüttelmaschine das Kupfer-Komplexsalz gebildet. Überschüssiges Kupfersalz wird mit Wasser ausgeschüttelt; die benzolische Lösung wird im Vakuum zu einem Sirup eingedampft und dieser in etwas trockenem Äther gelöst.

Die mit weiteren Mengen Äther verdünnte Lösung wird mit Ligroin versetzt. Läßt man das Gemisch an der Luft zum Teil eindunsten, so scheidet sich das Kupfer-Komplexsalz allmählich in hellgrünen, kleeblättrigen Büscheln ab. Die Rohausbeute beträgt 6 g (19%). Zur Reinigung wird nochmals aus ätherischer Lösung umgefällt.

Das Kupfer-Komplexsalz ist löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, es ist unlöslich in Ligroin und Wasser.

Fp. 127° .

Analyse: $(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_9)_2\text{Cu}$ (Mol-gew. 698,10)

11,53 mg Substanz: 5,15 mg H_2O ; 18,90 mg CO_2

39,43 mg Substanz: 6,980 CuCNS

Berechnet: C 44,73% H 4,91% Cu 9,11%

Gefunden: C 44,73% H 5,00% Cu 9,25% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml Aethanol

$$\alpha_D^{20} = -0,17^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$$

x) s.S. 51

Kupfer-Komplexsalz des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäuremethylesters (XXXV).

23,2 g (0,1 Mol) kristallisierter Diacetyl-1-threuronsäuremethylester werden mit 20 g (0,2 Mol) Diazoessigsäuremethylester ohne Lösungsmittel vermischt. Nach entsprechendem Verlauf der Kondensation wird wie bei dem zuvor beschriebenen Äthylester aufgearbeitet.

Das Kupfer-Komplexsalz scheidet sich in wohlausgebildeten, grünen, hexagonal-prismatischen Kristallen ab. Es wird zur Reinigung nochmals umgefällt. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist geringer als die der entsprechenden Äthylverbindung.

Rohausbeute: 4,6 g (15%).

Fp. 165°

Analyse: $(C_{12}H_{15}O_9)_2Cu$ (Mol-gew. 670,05)

27,54 mg Substanz: 11,25 mg H_2O ; 43,56 mg CO_2

42,62 mg Substanz: 7,740 mg $CuNS$

Berechnet: C 43,02% H 4,51% Cu 9,49%

Gefunden: C 43,16% H 4,57% Cu 9,49% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml A c e t o n

$$\alpha_D^{20} = -0,14^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$$

Ausbeutebestimmung der Kondensationsansätze.

Die in den nachstehenden Tabellen 2 und 3 aufgeführten Mengen Diacetyl-1-threuronsäuremethylester und Diazoessigsäuremethylester werden unter verschiedenen, dort genannten Bedingungen zusammengebracht. Die Aufarbeitung erfolgt nach beendeter

Stickstoff-Entwicklung - wie zuvor beim Kupfer-Komplexsalz des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthylester beschrieben - nach Zerstören des überschüssigen Diazoessigesters mit $2n\text{-H}_2\text{SO}_4$ durch Lösen des Kondensationsproduktes in Benzol und Überführen in das Kupfer-Komplexsalz. Im Kleinversuch schüttelt man die benzolische Lösung eine Viertelstunde lang intensiv im Scheidetrichter mit der Kupferazetatlösung. Benzol ist hierbei wegen der besseren Löslichkeit des Kupfer-Komplexsalzes ein geeigneteres Lösungsmittel als Äther oder Essigester. Das überschüssige Kupfersalz wird mit Wasser ausgeschüttelt. Dann wird die grün-gefärbte, benzolische Lösung mit Wasser unterschichtet und in folgender Weise mit $1n$ -Schwefelsäure titriert: Nach Zufügen von jeweils $0,5\text{ ml}$ $1n$ -Schwefelsäure wird kräftig geschüttelt und die Zugabe so oft wiederholt, bis die anfangs dunkelgrün gefärbte, benzolische Phase einen gelben Farbton angenommen hat. Die wäßrige Phase ist dann durch das entstandene Kupfersulfat bläulich gefärbt. 1 ml $1n$ -Schwefelsäure entspricht $0,047\text{ g H}_2\text{SO}_4$.

Bei dem Versuch 10 der Tabelle 3 ist eine andere Arbeitsmethode angeführt: Nach erfolgter Kondensation wird der Überschuß des Diazoessigesters bei einem Vakuum von 1 mm Hg und mäßigen Erwärmen abdestilliert, wobei 70% des eingesetzten Diazoessigesters wiedergewonnen werden. Da aber ein Rest an Diazoessigester auf diese Weise aus dem verbleibenden, sirupösen Kondensationsprodukt nicht entfernt werden kann, bildet dieser bei der nachfolgenden Herstellung des Kupfer-Komplexsalzes in störender Nebenreaktion ein gelbes Addukt, das abfiltriert werden muß. Die dadurch bedingte Ausbeuteminderung kann durch Aufnehmen des Destillationsrückstandes in Benzol und Zerstören des noch vorhandenen Diazoessigesters mit $2n$ -Schwefelsäure vor der Bildung des Kupfer-Komplexsalzes vermieden werden.

Tabelle 2: Kondensationen von Diäcetyl-l-threuronsäuremethylester mit Diazoesäuremethylester.

Vers.	Threurons.ester	Diazoessigs.ester	Lös.	Reakt. temp.	Reakt. dauer	besondere Vers.Bed.	Ergebnisse Verbrauch an 1n-H ₂ SO ₄	Ausbeute	Bemerkungen	
1	4,64	0,02	2,2	0,022	-	20°	16 Std.	3,0 ml	14 %	Faktor der 1n-H ₂ SO ₄ : 0,970;
2	4,64	0,02	4,0	0,04	-	20°	"	5,0 ml	24 %	1 ml
3	4,64	0,02	4,0	0,04	-	20°	"	Threurons.ester 4,5 ml	22 %	i. Hochv.dest.
4	4,64	0,02	6,0	0,06	-	20°	"	4,5 ml	22 %	-0,047 g H ₂ SO ₄ , entspricht 0,291 g Kondensationsprodukt
5	4,64	0,02	2,2	0,022	-	50°	3 Std.	1,0 ml	5 %	
6	4,64	0,02	4,4	0,044	-	50°	"	2,5 ml	12 %	
7	4,64	0,02	6,6	0,066	-	50°	"	2,5 ml	12 %	
8	4,64	0,02	2,2	0,022	-	75-80°	3 Std.	1,0 ml	5 %	
9	4,64	0,02	4,4	0,044	-	75-80°	"	2,5 ml	12 %	
10	4,64	0,02	4,4	0,044	Benzol	50°	2 Std.	benzol. Threurons. Lös. zu Diazoessigs-ester getropft	12 %	
11	4,64	0,02	4,4	0,044	Benzol	50°	1 1/2 Std.	Diazoessigs-ester zu benzol. Threurons. Lös. getropft	17 %	

Tabelle 3: Kondensationen von Diacetyl-l-threuronsäuremethylester mit Diazoessigsäureäthylester.

Vers.	Threurons.ester g	Mol	Diazoessigs.ester g	Mol	Lös. mittel	Reakt. temp.	Reakt. dauer	besondere Vers.Bed.	Ergebnisse Verbrauch Aus- an beute 1n-H ₂ SO ₄	Bemer- kun- gen
1	4,64	0,02	2,51	0,022	-	20°	16 Std.		4,5 ml	22% Faktor der 1n-H ₂ SO ₄
2	4,64	0,02	5,02	0,044	-	20°	"		5,5 ml	26% 0,970; 1 ml
3	4,64	0,02	5,5	0,048	-	20°	"		6,5 ml	31%
4	4,64	0,02	5,5	0,048	-	20°	"	Threurons.ester i.Hochv.dest.	5,5 ml	26%
5	4,64	0,02	7,52	0,066	-	20°	"		7,0 ml	34% -0,047 g H ₂ SO ₄
6	4,64	0,02	2,51	0,022	-	50°	3 Std.		1,0 ml	5% entspricht
7	4,64	0,02	5,02	0,044	-	50°	"		3,5 ml	17% 0,305 g
8	4,64	0,02	5,02	0,044	Benzol	50°	2 Std.	benzol.Thre- urons.Lös.	1,5 ml	7% Kondensa- tionsprodukt
9	4,64	0,02	5,02	0,044	Benzol	50°	1 1/2 Std.	zu Diazoessig- ester getropft Diazoessigester zu benzol.Thre- urons.Lös. ge- tropft	2,5 ml	12%
10	4,64	0,02	6,85	0,06	-	20°	16 Std.		2,5 ml	12% Übersch.Dia- zoessigester i.V.abdest.

Oxydation des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäure-
äthyl- und methylesters mit Bleitetraacetat.

3,49 g (0,005 Mol) kristallisiertes Kupfer-Komplexsalz des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäureäthylesters werden in 50 ml Benzol bzw. 3,35 g (0,005 Mol) kristallisiertes Kupfer-Komplexsalz des entsprechenden Methylesters werden in 100-200 ml Benzol gelöst und durch Schütteln mit 2n-Schwefelsäure der freie Ester (0,01 Mol) hergestellt. Die überschüssige Säure wird mit Wasser ausgeschüttelt, die benzolische Lösung wird über Nacht mit frisch erhitztem Magnesiumsulfat getrocknet.

Sodann wird vom Magnesiumsulfat abfiltriert und das Filtrat bei 40-50° unter Rühren portionsweise mit 5 g festem Bleitetraacetat versetzt. Nach dessen Auflösung fällt bald voluminöses Bleidiacetat aus. Zur weiteren Umsetzung wird insgesamt 4 Stunden gerührt. Danach wird vom Bleidiacetat abfiltriert, das nach vorsichtigem Trocknen gewogen wird. Die ausgefallene Menge (3,25 g) zeigt einen 100%igen Umsatz an.

Im Filtrat wird der Überschuß an Bleitetraacetat durch Wasserzusatz zerstört. Nach Filtration wird die Essigsäure mit Wasser ausgeschüttelt und die bleifreie benzolische Phase im Vakuum eingeengt. Es hinterbleibt ein gelber Sirup, der nicht kristallisiert. Er gibt mit Eisen(III)-chloridlösung eine orangerote Färbung.

Verseifung des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-2-
acetoxy-essigsäuremethyl-, bzw.-äthylesters.

1. Alkalisch.

a) In der Kälte.

Der ölige Rückstand des nach vorhergehender Reaktion in 100%igem Umsatz gewonnenen [1-Methoxy-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-2-acetoxy-essigsäuremethylesters wird in 50 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2 g NaOH (0,05 Mol) in 70 ml Methanol unter Luftausschluß in Stickstoff-Atmosphäre

und Eiskühlung verseift. Es erfolgt sofort Braunfärbung der Lösung. Nach $\frac{3}{4}$ stündigem Stehen wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert (p_H 6) und im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und im Meßkolben auf 100 ml aufgefüllt. 10 ml dieser Lösung verbrauchen 13,4 ml Tillmans Reagens (1 ml = 0,258 mg Ascorbinsäure = 0,277 mg C-Säure), d.h. in der Gesamtlösung sind - als C-Säure berechnet - 0,037 g Endiol enthalten. Das entspricht, auf die eingesetzte Menge [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäuremethylester bezogen, einer Ausbeute von 2 % Endiol.

b) In der Siedehitze.

Der gleiche Rückstand wie zuvor wird in 50 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2 g NaOH in 70 ml Methanol 4 Stunden auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wird die Oxydation weitgehend verhindert, da der Methanoldampf die Luft aus dem Kolben verdrängt. Auch hier tritt braune Verfärbung ein. Danach wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert (p_H 6) und im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen. 10 ml dieser Lösung verbrauchen 31 ml Tillmans Reagens (1 ml = 0,167 mg Ascorbinsäure = 0,180 mg C-Säure). In der Gesamtlösung sind also 0,056 g Endiol, als C-Säure berechnet, enthalten. Ausbeute: 2,9% Endiol.

2. Saure Verseifung.

a) Mit 0,1 n-Schwefelsäure.

Der ölige Rückstand des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-2-acetoxy-essigsäuremethylesters wird in wäßriger Suspension mit 200 ml 0,1 n- H_2SO_4 in der Kälte verseift. Nach je $\frac{1}{2}$ Stunde werden 10 ml der Lösung entnommen und mit Tillmans Reagens (1 ml = 0,258 mg Ascorbinsäure = 0,277 mg C-Säure) titriert. Die Ausbeuten an Endiol beziehen sich auf die eingesetzte Menge [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-essigsäuremethylester.

Verseifungsdauer Verbrauch an Tillmans Reagens Endiol-Ausbeute

1/2 Std.	2,9 ml	0,85%
1 Std.	3,4 ml	0,97%
1 1/2 Std.	4,0 ml	1,17%
2 Std.	4,1 ml	1,20%

Dann wird weiterhin auf dem Wasserbade bei 50° erwärmt und wie vorher titriert.

0,1 n-H₂SO₄ als Verseifungsmittel.

Verseifungsdauer bei 20°	Verseifungsdauer bei 50°	Verbrauch an Tillmans Reagens	Endiol- Ausbeute
2 Std.	1/2 Std.	6,3 ml	1,84%
2 "	1 "	7,7 ml	2,25%
2 "	1 1/2 "	8,4 ml	2,45%
2 "	2 "	9,4 ml	2,69%
2 "	2 1/2 "	10,3 ml	3,00%
2 "	3	10,3 ml	3,02%

b) Mit 1n-Schwefelsäure.

Der ölige Rückstand des [1-Methyl-2,3-diacetyl-(d-tartroyl)]-2-acetoxy-essigsäuremethylesters wird in wäßriger Suspension mit 200 ml 1n-H₂SO₄ auf dem Wasserbade bei 50° verseift. Nach je 1/2 Stunde werden 10 ml der Lösung entnommen und mit Tillmans Reagens (1 ml = 0,246 mg Ascorbinsäure = 0,266 mg C-Säure) titriert.

Verseifungsdauer Verbrauch an Tillmans Reagens Endiol-Ausbeute

1/2 Std.	9,4 ml	2,63%
1 "	11,0 ml	3,00%
1 1/2 "	10,1 ml	2,83%

Wegen der rückläufigen Tendenz wird weiterhin am Rückflußkühler gekocht und wie vorher titriert.

ln-H₂SO₄ als Verseifungsmittel.

Verseifungsdauer		Verbrauch an	Endiol-
bei 20°	bei 100°	Tillmans Reagens	Ausbeute
1 1/2 Std.	1/2 Std.	20,4 ml	5,73%
1 1/2 "	1 "	25,4 ml	7,11%
1 1/2 "	1 1/2 "	26,5 ml	7,45%
1 1/2 "	2 "	27,8 ml	7,78%
1 1/2 "	2 1/2 "	28,2 ml	7,93%
1 1/2 "	3 "	29,0 ml	8,12%
1 1/2 "	3 1/2 "	28,8 ml	8,10%
1 1/2 "	4	30,2 ml	8,46%

Wegen der tiefbraunen Verfärbung der Lösung wird der Versuch abgebrochen.

Der gleiche Versuch ward mit dem entsprechenden Äthyl-ester bei 50° und anschließendem Kochen am Rückflußkühler durchgeführt und ergibt folgende Werte (1 ml Tillmans Reagens = 0,175 mg Ascorbinsäure = 0,189 mg C-Säure):

ln-H₂SO₄ als Verseifungsmittel.

Verseifungsdauer		Verbrauch an	Endiol-
bei 50°	bei 100°	Tillmans Reagens	Ausbeute
20 Min.	-	2,85 ml	0,6%
20 "	1/2 Std.	16,0 ml	3,10%
20 "	1 "	17,5 ml	3,49%
20 "	1 1/2 "	20,3 ml	4,05%
20 "	2 "	26,5 ml	5,27%
20 "	2 1/2 "	26,6 ml	5,31%
20 "	3 "	28,0 ml	5,57%
20 "	3 1/2 "	29,6 ml	5,91%
20 "	4 "	29,0 ml	5,77%
20 "	4 1/2 "	30,2 ml	6,03%

Es hinterbleibt eine tiefbraune Lösung.

2,3-Endiol-1-taloschleimsäure-1,4-lacton-6-methylester (XXXVII)
(C-Säuremethylester).

Einer Lösung von 23,2 g (0,1 Mol) Diacetyl-1-threuron-säuremethylester in 390 ml Methanol werden 29,6 g (0,2 Mol) Glyoxylsäureäthylester-halbacetal^x) hinzugefügt. Unter Rühren wird in einer N₂- oder CO₂-Atmosphäre eine Lösung von 6,9 g (0,3 Mol) Natrium in 180 ml Methanol sofort dazugegeben. Die so erhaltene Lösung wird bei Raumtemperatur 10 Minuten stehen gelassen. Die Flüssigkeit nimmt dabei eine braunrote Färbung an und nach ein bis mehreren Minuten nach erfolgter Zugabe des gesamten Natriumalkoholats bildet sich ein Niederschlag.

Darauf wird 5 Minuten unter Rühren zum schwachen Sieden erhitzt, 5 Minuten mit Eiswasser gekühlt und schließlich durch Zugabe von etwa 3n-methanolischer Salzsäure, die durch Einleiten von 12 g (0,33 Mol) Chlorwasserstoff in 120 ml Methanol erhalten wird, leicht angesäuert. Der Niederschlag geht dabei in Lösung und es fällt Natriumchlorid aus. Die Farbe der Flüssigkeit schlägt in gelb um.

Die Entnahme von 1 ml der Flüssigkeit zur Titration mit Tillmans Reagens führt zu Ausbeuten von 60-75% Endiol, berechnet als C-Säuremethylester.

1 ml der Flüssigkeit verbrauchen 66,0 ml Tillmans Reagens (1 ml = 0,225 mg Ascorbinsäure = 0,261 mg C-Säuremethylester). In diesem 1 ml sind also 17,23 mg, in der Gesamtlösung 12,23 g C-Säuremethylester enthalten. Das entspricht einer Ausbeute von 60% der Theorie an C-Säuremethylester.

Der gesamte Kolbeninhalt wird hierauf im Vakuum unter N₂ oder CO₂ vorsichtig eingeengt, der zurückbleibende Sirup in warmem, absolutem Alkohol gelöst und vom Natriumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum unter Vorschaltung eines Natronkalkrohres gut getrocknet. Man erhält so bei Ausbeuten von ca. 60% Endiol ca. 26 g eines braunroten Sirups, der zunächst nicht kristallisiert.

x) dargestellt nach Stedehouder (47)

Der Versuch einer Anreicherung und Reinigung über das Bleisalz führt zu keinem Erfolg. Beim Umsatz der wäßrigen Lösung des Sirups mit Bleiacetat scheidet sich ein brauner Niederschlag ab, der abfiltriert, in Wasser aufgeschlämmt und mit Schwefelwasserstoff entbleit wird. Der überschüssige Schwefelwasserstoff wird mit Kohlendioxyd ausgetrieben. Die Operation wird noch zweimal wiederholt, Von jeder Bleisalz-fällung wird eine Probe entnommen und nach der Entbleiung mit Tillmans Reagens titriert. Die Proben verbrauchen praktisch die gleiche Menge Reagenslösung: 50 mg Substanz verbrauchen 54,0 ml 2,6-Dichlorphenolindophenol-Lösung (1 ml = 0,225 mg Ascorbinsäure = 0,523 mg Bleisalz des C-Säuremethylesters). Das entspricht 28,24 mg Bleisalz oder einem Gehalt der Substanz an Bleisalz des C-Säuremethylesters (Mol-gew. 409,33) von 56,5%. Der Bleigehalt des Salzes beträgt 49,6%, es liegt also das Salz ($C_7H_6O_7$) ~~Pb~~ vor.

Die Bleibestimmung wird mit Komplexon III, dem Dinatriumsalz der Aethylendiaminotetraessigsäure vorgenommen (55). 50 mg des Bleisalzes verbrauchen 1,2 ml einer 0,1 n-Komplexon III-Lösung (1 ml = 0,0207 g Blei, Eriochromschwarz T als Indikator). Das entspricht 0,0284 g Blei.
Blei-Gehalt: Berechnet 50,6%, gefunden 49,6%.

Nach erneuter Spaltung mit Schwefelwasserstoff und Einengen der wie zuvor mit Kohlendioxyd behandelten Lösung hinterbleibt ein brauner Sirup, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

Aus dem zunächst sirupösen Kondensationsprodukt beginnt nach einigen Tagen der C-Säuremethylester auszukristallisieren. Bei sorgfältiger Leitung der Kondensationstemperatur und sorgfältigem Ausschluß von Sauerstoff kann die sofort nach der Kondensation festgestellte Ausbeute bis zu 75% gesteigert werden. Aus Kondensationsansätzen mit so hohen Ausbeuten kann der Kristallisationsbeginn schon beim Eindampfen der alkoholischen Lösung erzielt werden.

Nach ein bis mehrtägigem Stehen im Eisschrank erhält man eine feste Masse, in der Kristalle in einer sirupösen Grundlage eingebettet sind. Diese Kristalle von C-Säuremethyl-

ester werden durch Herauslösen mit trockenem Essigester von dem anhaftenden Sirup befreit. Die Rohausbeute beträgt 15-20% der Theorie, auf die eingesetzte Menge Threuronsäure-ester berechnet. Aus der Mutterlauge können durch Fällen mit Petroläther weitere Mengen gewonnen werden.

Das Rohprodukt wird zur Reinigung mehrmals aus absolutem Aethanol oder trockenem Essigester mit Petroläther umgefällt.

Die Substanz ist löslich in Aceton, Aethanol, Dioxan, Methanol, Wasser; schwerlöslich in Äther, Essigester, unlöslich in Benzol und Petroläther.

Fp. 199-200° (Z.).

Der C-Säuremethylester gibt nach dem Neutralisieren mit Natriumhydroxyd in wässriger Lösung mit Eisen(III)-chloridlösung eine vorübergehende kräftig violett rote Färbung.

Titration mit Tillmans Reagens:

10 mg des kristallisierten Produktes verbrauchen 41,6 ml Tillmans Reagens (1 ml = 0,207 mg Ascorbinsäure = 0,240 mg C-Säuremethylester). Das entspricht 9,98 mg oder einem Gehalt von 99,8% an C-Säuremethylester.

Titration mit 0,1n-Jodlösung:

0,1 g C-Säuremethylester verbrauchen 9,65 ml einer gegen 100%ige Ascorbinsäure eingestellte 0,1n-Jodlösung (1 ml = 0,010207 g C-Säuremethylester, Stärkelösung als Indikator). Das entspricht 0,0985 g oder einem Gehalt von 98,5% an C-Säuremethylester.

Analyse:

Zur Analyse wird ca. 6 Stunden bei 65° im Hochvakuum getrocknet.



(Mol-gew. 204,134)

11,73 mg Substanz: 4,22 mg H₂O; 17,81 mg CO₂

Berechnet: C 41,18% H 3,95%

Gefunden: C 41,44% H 4,03% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml W a s s e r

$$\alpha_D^{20} = +0,05^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = + 10^\circ$$

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml M e t h a n o l

$$\alpha_D^{20} = -0,04^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = - 8^\circ$$

Absorptionsspektrum d s C-Säuremethylesters und der l-Ascorbinsäure:

Messung mit dem Spektralphotometer PMQ II der Fa. Zeiss.
Dämpfung III, Empfindlichkeit 0/10.

Einwaage: C-Säuremethylester: 20 mg/10 ml, davon
1 ml/100 ml, l-Ascorbinsäure: 22 mg/25 ml,
davon 1 ml/50 ml,

das entspricht in beiden Fällen einer Konzentration
von $1 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter.

Lösungsmittel 0,1 n-Salzsäure ($F_{\text{HCl}} = 1,0075$).

mm	C-Säureester	Extinktion	l-Ascorbinsäure
200	0,203		0,188
205	0,177		0,150
207	0,152		0,146
208	0,172		0,148
210	0,179		0,160
215	0,235		0,236
220	0,328		0,352
225	0,452		0,503
230	0,605		0,675
235	0,750		0,815
240	0,860		0,942
<u>242</u>	0,875		<u>0,975</u>
243	0,882		0,970
244	0,888		0,960
<u>245</u>	<u>0,898</u>		0,960
246	0,885		0,950
250	0,820		0,850
255	0,650		0,755
260	0,445		0,425
265	0,252		0,235
275	0,050		0,038

Bestimmung der Dissoziationskonstante.

Die Dissoziationskonstante des C-Säuremethylesters wird auf graphischem Wege aus dem Ergebnis der potentiometrischen Titration mittels einer Glaselektrode ermittelt.

Konzentration des C-Säuremethylesters: 100 mg/50 ml Wasser.

Konzentration der Natronlauge: 0,1 n (Faktor 1,000).

Temperatur 18°

Elektroden: Glaselektrode, Kalomelektrode, berechnet für Wasserstoffelektrode.

ml NaOH	EMK in mV	pH gemessen bei 24°	pH berechnet für 18°
-	56	2,84	2,85
0,2	58	2,88	2,89
0,5	63	2,96	2,97
0,7	67	3,04	3,03
1,0	72	3,13	3,12
1,2	78	3,24	3,23
1,5	84	3,34	3,33
1,7	88	3,42	3,41
2,0	94	3,52	3,51
2,2	98	3,59	3,58
2,5	104	3,70	3,69
2,7	109	3,80	3,79
3,0	115	3,90	3,89
3,2	120	3,99	3,98
3,5	127	4,11	4,08
3,7	132	4,20	4,17
4,0	142	4,38	4,35
4,2	150	4,52	4,49
4,5	166	4,81	4,78
4,7	188	5,20	5,15
4,8	209	5,58	5,53
4,9	269	6,66	6,59

Brucinsalz des C-Säuremethylesters (2,3-Endiol-1-talochleimsäure-1,4-lacton-6-methylester) (XL).

Eine Probe (ca. 2 g) des bei der Kondensation von Diacetyl-1-threuronsäuremethylester mit Glyoxylsäureäthylesterhalbacetal erhaltenen Produktes wird in 10 ml heißem Wasser gelöst, dann sofort Brucin bis zur neutralen Reaktion hinzugegeben und unter Umschütteln gelöst. Beim Erkalten fällt das Brucinsalz aus.

Man filtriert ab, löst in möglichst wenig Wasser, filtriert und versetzt mit der zehnfachen Menge Alkohol. Nach

Reiben mit einem Glasstab und Kühlstellen fällt das Brucinsalz in kurzen, farblosen Nadeln an. Nach dem Abfiltrieren wird mit wenig absolutem Alkohol gewaschen. Dieses Umkristallisieren ist jedoch sehr verlustreich.

Fp. 219-220° (Z.)

Titration:

50 mg des Brucinsalzes verbrauchen 68,15 ml Tillmans Reagens (1 ml = 0,216 mg Ascorbinsäure = 0,733 mg Brucinsalz des C-Säuremethylesters). Das entspricht 49,95 mg oder einem Gehalt von 99,9% der Theorie an Brucinsalz des C-Säuremethylesters.

Analyse:

Zur Analyse wird das Salz ca. 6 Std. bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{30}H_{33}O_{11}N_2$ (Mol-gew. 597,58)

10,22 mg Substanz: 5,39 mg H_2O ; 22,54 mg CO_2 ; 0,03 mg Asche

4,290mg Substanz: 0,183 ccm N_2 (22°, 753 mm) und

12,24 mg Substanz: 6,24 mg H_2O ; 26,86 mg CO_2 ; 0,04 mg Asche

4,310mg Substanz: 0,183 ccm N_2 (21°, 756 mm)

Berechnet: C 60,29% H 5,57% N 4,69%

Gefunden : C 60,19%, H 5,90% N 4,89% Asche 0,29%

C 59,89% H 5,70% N 4,90% Asche 0,33% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,0616 g gelöst zu 100 ml Wasser

$$\alpha_D^{20} = -0,06^\circ$$

$$l = 2 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -48,7^\circ$$

Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-cyanhydrin (XXXVIII).

46,4 (0,2 Mol) Diacetyl-1-threuronsäuremethylester werden in 250 ml trockenem Essigester gelöst. Zu der filtrierten, klaren Lösung werden 20 Tropfen Triäthylamin (Gelbfärbung) und dann unter Kühlung 6,49 g = 9,3 ml (0,24 Mol) wasserfreie Blausäure (56) hinzugegeben. Die Mischung wird 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt, wobei sich manchmal ein Teil des Cyanhydrins als weißes, mikrokristallinisches Pulver abscheidet.

Zur Isolierung wird der Essigester im Vakuum abgezogen. Der feste Rückstand wird in Äther gelöst und mit Petroläther mehrmals umgefällt.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, Benzol, Dioxan, Essigester; schwerlöslich in Äther und unlöslich in Petroläther.

Ep. 113-114°.

Analyse: $C_{10}H_{13}O_7N$ (Mol-gew. 259,212)

12,36 mg Substanz: 5,72 mg H_2O ; 21,04 mg CO_2

4,470 mg Substanz: 0,204 ccm N_2 (20°, 755 mm)

Berechnet: C 46,33% H 5,06% N 5,40%

Gefunden: C 46,45% H 5,18% N 5,28% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1004 g gelöst zu 10 ml A e t h a n o l

$$\alpha_D^{21} = -0,14^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{21} = -27,9^\circ$$

Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-acetylcyanhydrin (XXXIX).^{x)}

Die Verbindung wird hergestellt, ohne die vorherige Substanz, das Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-cyanhydrin,

x) Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. Albers

zu isolieren. Nach zweitägigem Aufbewahren im Eisschrank wird der Essigester im Vakuum verdampft, auch wenn sich kein Cyanhydrin abgeschieden hat. Der feste Rückstand wird mit 250 ml Essigsäureanhydrid 2 Stunden zum schwachen Sieden erhitzt, wobei sich die Mischung tief dunkel färbt. Dann werden ca. 100 ml im Vakuum abdestilliert, der Rest mit 250 ml Methanol versetzt und schwach erwärmt, worauf heftiges Aufsieden eintritt. Nach Beendigung der stürmischen Reaktion wird noch 10 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt und die Lösung dann im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt ein zäher, fast schwarzer Sirup, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

Der Sirup wird im Soxhlet mit 500 ml trockenem Äther erschöpfend extrahiert, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure über Nacht zur Kristallisation gebracht. Die Rohausbeute beträgt 48 g (80%, bezogen auf die eingesetzte Menge Threuronsäureester).

Zur Reinigung wird aus 30%iger Essigsäure umkristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren beträgt die Ausbeute 36 g (60%), nach zweimaliger Umkristallisation 24 g (40%).

Aus den Mutterlaugen lassen sich beim Verdünnen mit Wasser noch weitere Mengen gewinnen.

Die Substanz ist löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Essigester, unlöslich in Wasser. Sie bildet farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 89-90°.

Optische Drehung:

Eine optische Drehung der alkoholischen Lösung konnte nicht beobachtet werden. Offenbar tritt ein innerer Ausgleich der asymmetrischen Zentren ein.

Einwaage: 0,1006 g gelöst zu 10 ml A e t h a n o l

$$\alpha_D^{20} = 0^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$$

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 100 ml A e t h a n o l.

$$\alpha_D^{20} = 0^\circ$$

$$l = 2 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$$

Analyse: $C_{12}H_{15}O_8N$ (Mol-gew. 301,248)

10,14 mg Substanz: 4,64 mg H_2O ; 17,90 mg CO_2

4,150mg Substanz: 0,168 ccm N_2 (21° , 756 mm)

Berechnet: C 47,84% H 5,02% N 4,65%

Gefunden : C 48,17% H 5,12% N 4,68% (Knoll)

Kondensation von Diacetyl-1-threuronsäure-methylester-acetylcyanhydrin mit Glyoxylsäureäthylester-halbacetal.

Einer Lösung von 10 g (0,033 Mol) Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-acetylcyanhydrin (XXXIX) in 130 ml Methanol werden 9,8 g (0,066 Mol) Glyoxylsäureäthylester-halbacetal und eine Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 60 ml Methanol unter Rühren in einer N_2 - oder CO_2 -Atmosphäre hinzugefügt. Die Aufarbeitung erfolgt unter den gleichen Bedingungen wie bei der zuvor beschriebenen Kondensation mit reinem Threuronsäureester, wobei das Ansäuern mit einer methanolischen Salzsäure erfolgt, die durch Einleiten von 4 g (0,11 Mol) Chlorwasserstoff in 40 ml Methanol erhalten wird.

Durch Titration von 1 ml der Flüssigkeit mit Tillmans Reagens erhält man Ausbeuten von 60-70% Endiol, als C-Säuremethylester berechnet.

Nach erfolgter Aufarbeitung wird ein braunroter Sirup erhalten, der nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Ein Brucinsalz kann aus diesem Sirup nicht erhalten werden.

Das nach dreimaliger Fällung mit Bleiacetat in wäßriger Lösung resultierende Bleisalz des C-Säuremethylesters ergibt auch bei dieser Kondensation nach erneuter Spaltung mit Schwefelwasserstoff einen nicht kristallisierenden braunen Sirup.

Reduktion des 1-Threuronsäuremethylesters.

Arbeitsvorschrift nach Lucas und Baumgarten (27).

23,2 g (0,1 Mol) kristallisierter Diacetyl-1-threuronsäuremethylester werden in 150 ml Wasser suspendiert und unter Eiskühlung nach Zugabe von 0,3 Mol (12 g) Natriumhydroxyd verseift. Durch Zufügen von insgesamt 300 g frisch bereitetem 3%igem Natriumamalgam in Portionen zu 50 g wird reduziert. Die Lösung muß hierbei unter Zugabe verdünnter Schwefelsäure stets auf einem p_H von 8 gehalten werden; die Temperatur muß unter 25° bleiben.

Nach 1-2 Tagen, nachdem die obige, doppelte theoretische Menge an Natrium verbraucht worden ist, wird Fehlingsche Lösung nicht mehr reduziert. Man filtriert vom Quecksilber ab und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit einigen ml 6n-Schwefelsäure bis p_H 4-5 versetzt, um die organische Säure in Freiheit zu setzen. Sodann wird der entstandene Brei in die 5fache Menge heißen, absoluten Alkohols gegossen und die Mischung einige Stunden stehen gelassen. Der voluminöse Niederschlag von Na_2SO_4 wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf eine kleine Menge eingedampft. Die Operation wird zur Entfernung von noch vorhandenem Na_2SO_4 wiederholt. Nach Einengen der Lösung im Vakuum hinterbleibt eine gelblich gefärbte, sirupöse Masse, die nicht zur Kristallisation zu bringen ist (wie dies auch Lucas und Baumgarten beschreiben).

Diacetyl-1-threonsäuremethylester (XLI).

Abgeänderte Vorschrift nach den amerikanischen Patenten von Pasternack und Patelski, Pfizer & Co. (29).

23,2 g (0,1 Mol) durch Hochvakuum-Destillation gereinigter Diacetyl-1-threuronsäuremethylester werden in 60 ml reinem, über Natrium gekochtem und abdestillierten Dioxan gelöst. Nach Zusatz von ca. 5 g möglichst frischem, pyrophoren Raney-Nickel wird in einem Hochdruckautoklaven mit Glaseinsatz bei Zimmertemperatur und 120-150 atü 18 Stunden hydriert^x).

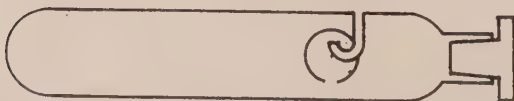
-
- x) Der eigens konstruierte Glaseinsatz von 250 ml Inhalt ist mit einem Schliff, durch den die Lösung eingefüllt werden kann, und darauf zu befestigendem Glasstopfen, sowie einer seitlich hineinragenden "Überlaufkugel" versehen, durch die zwar ein Gasäustausch stattfinden, aber keine Flüssigkeit beim Schüttelvorgang herauspritzen kann.

Danach wird vom Katalysator abfiltriert, das Dioxan bei etwa 60° Wasserbadtemperatur im Vakuum abgezogen und der erhaltene Sirup zur Kristallisation in den Eisschrank gestellt. Nach ein bis mehreren Stunden erhält man in fast quantitativer Ausbeute ein kristallines Produkt, das Fehling'sche Lösung nur noch schwach reduziert. Nach dem Waschen mit trockenem Petroläther wird es zur Reinigung aus trockenem Xylol umkristallisiert, was jedoch mit großen Ausbeuteverlusten (von 70-95%) verbunden ist. Der erhaltene Diacetyl-1-threonsäuremethylester kristallisiert in groben Nadeln und besitzt einen Schmelzpunkt von 78° .

Eine fraktionierte Hochvakuum-Destillation zur Abtrennung der in dem Rohprodukt vorhandenen geringen Mengen an Threuronsäureester ist nicht möglich; ein im (50 ml) Säbelkolben bei 0,03 mm Hg und $145-149^{\circ}$ Ölbadtemperatur übergehendes Destillat zeigt denselben geringen Gehalt an Threuronsäureester. Die Kristallisation des Destillates erfolgt langsam.

Bei Verwendung eines unreinen Ausgangsmaterials wird kein kristallisierter Diacetyl-1-threonsäuremethylester erhalten (s. Tabelle 4).

Insbesondere ist auf eine genügende Aktivität des verwendeten Katalysators zu achten. Ein Raney-Nickel, das längere Zeit lagert, nimmt stark in seiner Aktivität ab und ist für diese Reaktion dann ungeeignet. Die besten Ergebnisse werden



mit einem von der Fa. Degussa-Hanau gebrauchsfertig als Suspension gelieferten, besonders aktivem Raney-Nickel erzielt, das aus der Legierung 50% Nickel und 50% Aluminium hergestellt und in ausgekochtem, destillierten Wasser unter Wasserstoffatmosphäre aufbewahrt wird. Andere verwendete Katalysatoren - PtO_2 , Pd-BaSO_4 5%ig, Pd-Aktivkohle 5%ig und Pd-Raney-Nickel 2%ig - sind weniger geeignet.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_7$ (Mol-gew. 234,20)

14,05 mg Substanz: 7,71 mg H_2O ; 24,02 mg CO_2

Berechnet: C 46,15% H 6,03%

Gefunden : C 46,66% H 6,14% (Knoll)

Optische Drehung:

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml M e t h a n o l

$$\alpha_D^{23} = -0,12^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{23} = -24^\circ \quad (\text{nach Pasternack und Patelski } [\alpha]_D^{20} = -25,5 \\ c=1)$$

Einwaage: 0,1000 g gelöst zu 10 ml A c e t o n

$$\alpha_D^{25} = -0,09^\circ$$

$$l = 0,5 \text{ dm}$$

$$[\alpha]_D^{25} = -18^\circ \quad (\text{nach Pasternack und Patelski } [\alpha]_D^{20} = -21,5^\circ \\ c=1)$$

Tabelle 4

Thre- urons. ester	Katalysa- tor	Lösungs- mittel	Druck	Versuchs- dauer	Rohaus- beute	Endaus- beute
17,4 g ungereinigt	4 g altes wenig pyro- phores Raney-Ni	45 ml Dioxan	120 atü	12 Std.	stark reduzie- render Sirup	
4,6 g ungereinigt	7,5 g "	15 ml "	80-100"	17 Std.	Keine Reduktion, Ausgangsmaterial kristallisiert wieder aus	
11,6 g ungereinigt	9 g Pd- BaSO ₄ 5%	30 ml "	100"	15 "	Keine Reduktion, Ausgangsmaterial kristallisiert wieder aus	
4,6 g ungereinigt	1 g pyro- phores Raney- Ni "Degussa"	20 ml "	120"	24 "	stark reduzie- render Sirup	
4,6 g Hoch- vakuum dest.	1 g "	15 ml Dioxan	135"	18 "	80%	30%
23,2 g "	5 g "	60 ml "	140"	18 "	98%	17%
20 g "	5 g "	120 ml "	225"	13 1/4"	93% (halb- festes Produkt)	5%
5,2g "	3 g "	12 ml Essig- ester	145"	20 "	85% (schmierig)	5%
11,6 g "	1,5 g Pd- Aktiv- kohle 5%	30 ml Dioxan	150"	18 "	farblo- kleine ser Si- Mengen rup schmieri- ger Kri- stalle	
15 g "	3 g Pd- Raney- Ni 2 %	35 ml "	145"	24 "	stark reduzierenden Sirup, der nicht kristalli- siert	
10 g "	0,5 g PtO ₂	190 ml "	150"	12 3/4"	65% (halb- festes Produkt)	4%

Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid (XLIII).

Es werden die Vorschriften von Zetzsche und Hubacher (57) sowie von Butler und Cretcher (57) benutzt:

150 g (1 Mol) feingepulverte d-Weinsäure und 450 g (3,2 Mol) Benzoylchlorid werden zusammen in einem Rundkolben im Ölbad 3 Stunden auf 150° erhitzt. Die langsam einsetzende HCl-Entwicklung wird zwischen $135-140^{\circ}$ lebhaft. Nach etwa 2 Stunden wird der Kolbeninhalt kristallin und erstarrt immer weiter. Der nach 3-stündiger Reaktion abgekühlte und erstarrte Kolbeninhalt wird entnommen und in einer Reibschale zerrieben. Daraufhin werden Benzoesäure und der Überschuß an Benzoylchlorid durch Extraktion mit Benzol entfernt. Man gibt 300 ml Lösungsmittel hinzu und erhitzt die Mischung unter Umschwenken bis kurz vor dem Siedepunkt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert, die Extraktion wiederholt und schließlich mit kaltem Benzol ausgewaschen. Der Schmelzpunkt dieses Produktes liegt bei $155-160^{\circ}$.

Zur weiteren Reinigung wird das Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid zweimal unter dauerndem Umschwenken aus 1 Liter Xylol umkristallisiert und mit wasserfreiem Äther gewaschen. Nach Trocknen über Kaliumhydroxyd und Paraffinschnitzeln im Vakuum-Exsiccator erhält man ein reines Präparat mit einem Schmelzpunkt von 185° .

Ausbeute: 289 g (85% der Theorie).

Nach den Literaturangaben (27,30,57) schwanken die Schmelzpunkte zwischen 173° und 193° . Es können demnach nicht immer reine Produkte vorgelegen haben. Die Reinheit des vorliegenden Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids vom Schmelzpunkt 185° wird durch die nachstehende Analyse bestätigt.

Analyse: $C_{18}H_{12}O_7$ (Mol-gew. 340,27)

12,51 mg Substanz: 4,07 mg H_2O ; 29,19 mg CO_2

Berechnet: C 63,53% H 3,55%

Gefunden : C 63,68% H 3,64% (Knoll)

Dibenzoyl-l-threonsäurelacton (XLIV).

Die Vorschrift von Micheel und Peschke (30) wurde nachgearbeitet und geändert:

34 g (0,1 Mol) Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid werden in 85 ml über Natrium gekochtem und abdestillierten Dioxan aufgeschwemmt, 5 g Palladium-Aktivkohle 5%ig hinzugefügt und bei etwa 30 atü und 90° in einem Autoklaven hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wird am Druckabfall des Manometers verfolgt. Nach Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff (5 Liter) wird der Versuch abgebrochen (Dauer etwa 14 Stunden).

Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Dioxan im Vakuum abgezogen. Der hinterbleibende Sirup wird in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit gesättigter Natriumbikarbonat-Lösung bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des über Kalziumchlorid getrockneten Äthers bleibt in ca. 6-16%iger Ausbeute eine nur teilweise kristalline Masse zurück, die zur Reinigung mehrmals aus Äther mit Petroläther umgefällt werden muß. Das Dibenzoyl-l-threonsäurelacton kristallisiert dabei in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 113-114° aus.

Die Hydrierung verläuft nur unter Anwendung eines genügend aktiven Katalysators. Aus Tabelle 5 ist zu ersehen, daß bei Verwendung von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator, 5- oder 7%ig, kein kristallisiertes Produkt isoliert werden kann. Drucksteigerungen bis zu 230 atü, Temperaturerhöhung bis 180° (Verkohlung), Verlängerung der Versuchsdauer auf 24 Stunden und Veränderung der Lösungsmittelmenge ergeben kein anderes Bild. Ein großer Teil des Ausgangsmaterials wird zurückgewonnen.

In Abänderung der Vorschrift von Micheel und Peschke (30) verläuft die Wasserstoff-Aufnahme in Gegenwart von Palladium-Aktivkohle oder Platinoxid sehr glatt (s. Tabelle 6,7). Trockenes (über Kalzium gekochtes und abdestilliertes) Tetrahydrofuran ist als Lösungsmittel gleichermaßen geeignet, nur verläuft bei der durch den niedrigen Kp. des Lösungsmittel bedingten Senkung der Reaktionstemperatur auf 60-70° die Hydrierung langsamer. Bei Erhöhung des Druckes über 30 atü ist

die H_2 -Aufnahme am Manometer-Abfall schlechter zu verfolgen und geht schnell über die theoretische Menge hinaus. Bei dem aktiveren Platinoxyd (nach Adams-Shriner, 82,98% Pt) ist eine Wasserstoff-Aufnahme in Tetrahydrofuran schon bei Normaldruck und Zimmertemperatur zu beobachten. Sie verläuft allerdings langsam und die Aufnahme-Geschwindigkeit nimmt rasch ab. Durch Druck- (auf 100 atü) und Temperaturerhöhung (auf 60-70°) ist die Hydrierung nach 40 Minuten beendet.

Analyse: $C_{18}H_{14}O_6$ (Mol.-gew. 326,29)

13,77 mg Substanz: 5,51 mg H_2O ; 33,60 mg CO_2

Berechnet: C 66,25% H 4,32%

Gefunden : C 66,59% H 4,48% (Knoll)

Tabelle 5

Hydrierung mit $Pd-BaSO_4$ -Katalysator.

Anhydrid	Lösungsmittel	Katalysator	Druck	Temperatur	Vers. dauer	wiedergew. Anhydrid	Bem.
2 g	125 ml Essigester	1 g $Pd-BaSO_4$ 5%	Normal Druck	Zimmer-temper.	2 Std.	quantitativ	keine H_2 -Aufnahme
2 g	50 ml Dioxan	1 g "	"	"	2 "	"	"
34 g	83 ml "	5 g $Pd-BaSO_4$ 7%	3 atü	90°	14 "	40%	"
34 g	300 ml "	5 g "	10 "	90°	11 1/2"	39%	kleine Menge Sirup, der nicht kristallis.
34 g	300 ml "	5 g "	50 "	90°	12 1/4"	62%	"
34 g	250 ml "	13 g "	50 "	90°	11 1/2"	26%	"
34 g	85 ml "	7 g "	130 "	90°	24 "	44%	"
34 g	160 ml "	5 g "	230 "	180°	15 "	13%	verkohlt
34 g	85 ml "	5 g $Pd-BaSO_4$ 5% über d. Metall aufgearbeitet	65 "	85°	18 "	73%	geringer sirupöser Rückstand

Tabelle 6

Hydrierung mit Platinoxyd.

Anhydrid	Lösungsmittel	Katalysator	Druck	Temperatur	Vers. dauer	aufgenommener H	Rohausbeute
6,8 g	70 ml Tetrahydrofuran	0,34 g PtO ₂	Normal Druck	Zimmer-temper.	5 1/2 Std-	366 ml	-
34 g	200 ml "	1,6 g "	100 atü (-74)	60-70°	12 1/2" (in 40 Min. beendet)	13 Liter	8%

Tabelle 7

Hydrierung mit Palladium-Aktivkohle.

Anhydrid	Lösungsmittel	Katalysator	Druck	Temperatur	Vers. dauer	aufgenommener H	Rohausbeute
34 g	85 ml Dioxan	5 g Pd-Aktivkohle 5%	3-36 atü	90-95°	14 Std.	5 Lit. (theoret.)	6%
68 g	200 ml "	10 g "	100 " (-48)	90-100°	6 "	39 Ltr.	16%
34 g	150 ml Tetrahydrofuran	5 g "	100 " (-86)	60-70°	6 "	7 "	7%

Versuch einer Reduktion des Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrids mit Lithium-aluminiumhydrid.

Im Gegensatz zu den üblichen Anordnungen (58) wird die Aufschwemmung des LiAlH₄ zu der Lösung des zu hydrierenden Stoffes getropft, um einen Überschuß an LiAlH₄ zu vermeiden. Das LiAlH₄ wird hierfür entweder pulverförmig bezogen oder man verwendet L-A-(LiH/AlBr₃) Ampullen zur Selbstherstellung von 0,1 Mol Lithium-aluminiumhydrid^{x)}. Tetrahydrofuran ist in letzterem Falle als Lösungsmittel ungeeignet,

x) Fa. Riedel-de Haën AG, Seelze-Hannover

da es mit AlBr_3 braune Polymerisationsprodukte liefert, die alle aufgearbeiteten Phasen verunreinigen. Man löst den Inhalt der Ampullen in trockenem Äther und verwendet ihn für einen entsprechenden Umsatz in Äther. Pulverförmiges LiAlH_4 wird zweckmäßig in 1/10 Überschuß verwendet. Um vor der Umsetzung seine teilweise Hydrolyse zu verhindern, ist es ratsam, die Glasapparatur vor Beginn der Reaktion durch Abflammen zu trocknen, während man trockenen Stickstoff hindurch leitet (58).

Als Lösungsmittel dient Äther oder besser trockenes Tetrahydrofuran, weil darin das Anhydrid im Gegensatz zu anderen organischen Lösungsmitteln verhältnismäßig gut löslich ist. Das Tetrahydrofuran wird nach dem Vortrocknen über CaO sowie Kochen und Abdestillieren über metallischem Kalzium durch Zugabe kleiner Portionen von LiAlH_4 getrocknet, bis keine Wasserstoff-Entwicklung mehr stattfindet. Man rührt die Mischung einige Minuten und destilliert dann den Großteil Tetrahydrofuran unter Rühren (um ein Stoßen zu verhindern) ab. Das Abdestillieren muß wegen Explosionsgefahr hinter einem Schuttschild ausgeführt und es darf nur 3/4 des Tetrahydrofurans langsam überdestilliert werden (58).

2,09 g (0,06 Mol) pulverförmiges Lithium-aluminiumhydrid werden unter Erwärmen zum größten Teil in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran^{x)} gelöst. Die milchige Aufschwemmung läßt man unter Rühren zu einer Lösung von 34 g (0,1 Mol) Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfen. Die Reaktion wird in einem Dreihalskolben, der mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler versehen ist, vorgenommen. Nach beendetem Zutropfen wird noch 30 Minuten gerührt.

Danach wird der Überschuß des Lithium-aluminiumhydrids unter weiterem Rühren durch tropfenweise Zugabe von Wasser zu dem gekühlten Reaktionsgemisch zerstört. Das Tetrahydrofuran wird sodann im Vakuum abgezogen, wobei sich ein gelber Sirup am Boden absetzt. Das Gemisch wird mit Äther extrahiert

x) In 100 g Tetrahydrofuran sind bei 25° 13 g LiAlH_4 löslich, in 100 g Äther 25-30 g.

und dieser mit gesättigter Natriumbikarbonat-Lösung bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt^{x)}. Nach dem Abdampfen des über CaCl_2 getrockneten Äthers hinterbleibt ein Sirup, der nicht kristallisiert. Das gleiche Produkt erhält man, wenn man die Bikarbonat-Lösung mit 2n-Salzsäure ansäuert, mit Äther ausschüttelt und diesen nach dem Trocknen abdampft.

Auch bei Einsatz von 4,18 g (0,11 Mol) LiAlH_4 werden keine anderen Ergebnisse erzielt.

Wird die Reduktion in Äther durchgeführt, so wird das Dibenzoyl-d-weinsäureanhydrid nur aufgeschwemmt, während das LiAlH_4 darin gut löslich ist. Der größte Teil des Ausgangsmaterials setzt sich bei einer solchen Reduktion in Äther nicht um. Nach dem Aufarbeiten des bei beendeter Reaktion abgehobenen Äthers nach obigem Verfahren wird wiederum in geringer Menge ein sirupöses Endprodukt erhalten.

Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-p-nitrophenylhydrazon (XLV).

Vorschrift: Lucas und Baumgarten (27).

2,32 g (0,01 Mol) Diacetyl-1-threuronsäuremethylester werden in heißem Eisessig gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von 1,53 g (0,01 Mol) p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig versetzt. Nach Wasserzusatz fallen die feinen Kristalle des Hydrazons aus. Es wird zweimal aus wenig Äthanol-Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

Ausbeute: 3,7 g (quantitativ).

Fp. 143° .

Hydrierung des p-Nitrophenylhydrazons.

2 g Diacetyl-1-threuronsäuremethylester-p-nitrophenylhydrazon werden in 150 ml absolutem Äthanol gelöst und nach Zugabe von 4 g Pd-BaSO_4 -Katalysator (5%ig) in der Schüttelbirne bei Zimmertemperatur und normalem Druck hydriert (Schüttelfrequenz 160). Nach etwa 2 Stunden, je nach Aktivi-

x) vgl. Darstellung von Dibenzoyl-1-threonsäurelacton, S.73

tät des Katalysators , ist die berechnete Wasserstoffmenge (682 ml) aufgenommen. Die anfangs gelbe Lösung ist dann nur noch schwach gelb gefärbt.

Bei Zutritt von Luftsauerstoff färbt sich die Lösung sofort tief dunkelbraun. Nach Einengen im Vakuum hinterbleibt ein fast schwarzer Sirup.

Es wird daher zweckmäßig nach beendeter Reduktion in einer geschlossenen Apparatur unter Stickstoffatmosphäre vom Katalysator abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum vertrieben. Die Trennung der entstandenen Amine wird auf zweierlei Wegen versucht:

1. Der verbleibende Sirup wird mit Wasser versetzt und die wäßrige Emulsion mit CO_2 gesättigt. Dann wird mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Vertreiben des getrockneten Äthers, in dem sich das aromatische Amin befinden soll, hinterbleibt ein brauner, sirupöser Rückstand.

Die wäßrige Phase, in der das aliphatische Amin als Karbonat gelöst sein soll, wird alkalisch gemacht und das freie Amin mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des getrockneten Äthers bleibt ebenfalls ein brauner Sirup zurück, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

2. In einem zweiten Ansatz wird der nach Abfiltrieren des Katalysators und Vertreiben des Lösungsmittels unter Stickstoff-Atmosphäre erhaltene Sirup in trockenem Äther gelöst und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die ausgefallenen, hygroskopischen Hydrochloride werden abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und mit 0,5n-Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Das ausgefallene freie Amin färbt sich an der Luft rasch braun. Das Filtrat wird schwach angesäuert, mit Kohle entfärbt und wiederum schwach alkalisch gemacht. Eine Trennung der Amine läßt sich hierdurch nicht erreichen, da immer wieder das vorher erhaltene Gemisch, das beide Amine enthält und sich rasch braun färbt, ausfällt. Auch nach Einleiten von Sauerstoff in die schwach alkalische Lösung werden solange braune Umwandlungsprodukte des p-Phenylendiamins abgeschieden, bis nach öfterem Wiederholen der Fällung mit dem Gemisch beider Amine die wäßrige Phase frei von Aminen ist.

Literaturverzeichnis.

1. A.Szent-Györgyi Biochem.Journ. 22,1387 (1928)
2. J.L.Svirbely,A.Szent-Györgyi Nature 129,576,690 (1932)
Biochem.Journ. 26,865 (1932)
3. J.Tillmans u.Mitarb. Zeitschr.f.Unters.d.Lebensmittel
60,34 (1930)
63,1,21,241,276,287 (1932)
65,145 (1933)
Biochem.Zeitschr. 250,312 (1932)
4. W.A.Waugh,C.G.King J.biol.Chem. 97,325 (1932)
5. A,Szent-Györgyi,W.N.Haworth Nature 131,24 (1933)
6. S.S.Zilva,J.Tillmans Biochem.Journ.21,689 (1927)
Zeitschr.f.Unters.d.Lebensmittel
56,272 (1928)
7. P.Karrer,H.Salomon,K.Schöpp Biochem.Zeitschr.258,4 (1933)
R.Morf Helv.chim.Acta 16,181 (1933)
- P.Karrer,G.Schwarzenbach,
K.Schöpp Helv.chim.Acta 16,302 (1933)
- F.Micheel,K.Kraft Z.physiol.Chemie 215,216 (1933)
218,280 (1933)
222,235 (1933)
Nature 131,274 (1933)
8. E.G.Cox Nature 130,205 (1932)
- E.G.Cox,E.L.Hirst,R.J.W. Nature 130,888 (1932)
Reynolds
- E.G.Cox,E.L.Hirst Nature 131,402 (1933)
- E.L.Hirst Chemistry and Industry 52,221
(1933)
- R.W.Herbert,E.L.Hirst,E.G.V. J.chem.Soc.(London) 1933,1270
Percival,R.J.W.Reynolds,
F.Smith
- E.G.Cox,T.H.Goodwin J.chem.Soc.(London) 1936,769
- Ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur s.
W.N.Haworth,E.L.Hirst Ergebnisse der Vitamin- u. Hormon-
forschung,Leipzig 1939,B II,160
9. W.N.Haworth,E.L.Hirst u.a. J.chem.Soc.(London) 1933,1419
1934,62
10. T.Reichstein,A.Grüssner, Nature 132,280 (1933)
R.Oppenauer Helv.chim.Acta 16,561,1019 (1933)
17,510 (1934)
11. T.Reichstein,A.Grüssner Helv.chim.Acta 17,311 (1934)

12. W.N.Haworth Nature 134,724 (1934)
Brit.Pat. 443 901 v.1.9.1934
13. K.Heyns Liebigs Ann.Chem.558,177 (1947)
14. T.Reichstein,A.Grüssner Helv.chim.Acta 17,317 (1934)
15. B.Helferich,O.Peters Ber.dtsch.chem.Ges.70,465 (1937)
16. F.Micheel,F.Jung Ber.dtsch.chem.Ges.66,1291 (1933)
67,1660 (1934)
17. T.Reichstein,V.Demole Festschrift Barell,Basel 1936,107
18. H.Ohle Angew.Chem.46,399 (1933)
H.Ohle,H.Erlbach,H.Carls Ber.dtsch.chem.Ges.67,324,555
(1934)
K.Maurer,B.Schiedt Ber.dtsch.chem.Ges.66,1054 (1933)
67,1239 (1934)
V.Demole Biochem.J. 28,770 (1934)
O.Dalmer,T.Moll Z.physiol.Chem. 222,116 (1933)
19. H.Müller,T.Reichstein Helv.chim.Acta 21,273 (1938)
V.Demole 21,277 (1938)
20. T.Reichstein,L.Schwarz,
A.Grüssner Helv.chim.Acta 18,353 (1935)
21. W.N.Haworth,E.L.Hirst Journ.chem.Soc. (London)1937,552
J.K.N.Jones
22. F.Micheel,R.Mittag Z.physiol.Chem. 247,34 (1937)
23. V.Demole Biochem.J. 28,770 (1934)
W.N.Haworth,E.L.Hirst,
S.S.Zilva J.chem.Soc. (London) 1934,1155
24. E.L.Hirst,S.S.Zilva Biochem.J. 27,1271 (1933)
25. W.Krastinat Dissertation,Danzig (1941)
26. G.Hackmack Dissertation,Mainz (1954)
27. H.J.Lucas,W.Baumgarten J.Amer.chem.Soc. 63,1653 (1941)
28. E.Fischer Ber.dtsch.chem.Ges. 22,2204 (1889)
23,930 (1890)
29. R.Pasternack,R.A.Patelski U.S.P. 2 277 872 v.31.3.1942
Pfizer & Co
U.S.P. 2 308 385 v.12.1.1943
Pfizer & Co
30. F.Micheel,W.Peschke Ber.dtsch.chem.Ges.75,1603 (1942)
31. J.U.Nef,O.F.Hedenburg,
J.W.Glattfeld J.Amer.chem.Soc. 39,1642 (1917)
J.U.Nef Liebigs Ann.Chem. 403,204 (1913)
32. R.W.Herbert,E.L.Hirst,
E.G.V.Percival,R.J.W.
Reynolds,F.Smith J.chem.Soc.(London) 1933,1270

- | | |
|---|--|
| T.Reichstein,A.Grüssner,
W.Bosshard | Helv.chim.Acta <u>18</u> ,602 (1935) |
| K.Gätzi,T.Reichstein | Helv.chim.Acta <u>20</u> ,1298 (1937)
<u>21</u> ,186 (1938) |
| R.Weidenhagen,H.Wegner | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>72</u> ,2010
(1939) |
| 33. K.W.Rosenmund,F.Zetzsche | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>51</u> ,578,585
594 (1918) |
| u.Chr.Flütsch | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>54</u> ,2888 (1921) |
| u.Fl.Enderlein | <u>55</u> ,609 (1922) |
| u.G.Weiler | <u>56</u> ,1481 (1923) |
| F.Zetzsche u.Mitarb. | Helv.chim.Acta <u>9</u> ,182 (1926) |
| N.Fröschl,A.Maier | Monatshefte für Chemie <u>59</u> ,256
(1932) |
| 34. A.Saytzeff | J.pr.Chem. (2) <u>6</u> ,130 (1872)
zitiert in Houben-Weyl:Methoden
d.organ.Chem.,4.Aufl.,Stuttgart
1954, Bd. VII/1,285 |
| 35. E.Cook,R.Major | J.Amer.chem.Soc. <u>58</u> ,2410 (1936) |
| J.W.E.Glattfeld,W.G.Strait-
tiff | J.Amer.chem.Soc. <u>60</u> ,1384 (1938) |
| J.W.E.Glattfeld,B.D.Kribben | J.Amer.chem.Soc. <u>61</u> ,1720 (1939) |
| 36. E.Mosettig,R.Mozingo | Übersichtsreferat:Organ.Reactions,
Vol.IV,362 (1948) |
| 37. K.W.Rosenmund,F.Zetzsche
u.F.Heise | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>54</u> ,425 (1921)
<u>54</u> ,638,
2038 (1921) |
| 38. F.Zetzsche u.Mitarb. | Helv.chim.Acta <u>9</u> ,173,177 (1926) |
| 39. T.Boehm,G.Schumann,H.H.
Hansen | Arch.Pharm. <u>271</u> ,490 (1933) |
| 40. R.Mozingo | Org.Synth. <u>26</u> ,77 (1946) |
| 41. C.A.Rojahn,A.Seitz | Liebigs Ann.Chem. <u>437</u> ,297 (1924) |
| 42. K.W.Rosenmund | Angew.Chem. <u>35</u> ,483 (1922) |
| C.Weygand,W.Mensel | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>76</u> ,498,503
(1943) |
| 43. E.Buchner,Th.Curtius | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>18</u> ,2371 (1885) |
| F.Schlotterbeck | Ber.dtsch.chem.Ges. <u>40</u> ,3000 (1907)
<u>42</u> ,2565 (1909) |
| 44. B.Langhammer | Dissertation,Mainz (1955) |
| 45. R.Criogee,L.Kraft,B.Rank | Liebigs Ann.Chem. <u>507</u> ,159 (1933) |
| 46. C.Weygand | Organ.chem.Experimentierkunst,
2.Aufl.,Leipzig 1948, 582 |
| 47. P.L.Stedehouder | Rec.d.Trav.Chim.Pays-Bas <u>71</u> ,831
(1952) |

48. J.L.Svirbely, A.Szent-Györgyi Biochem.J. 27, 279 (1933)
49. L.Bouveault, G.Blanc Compt.rend. 136, 1676 (1903)
137, 60 (1903)
50. A.Skita, W.A.Meyer Ber.dtsch.chem.Ges. 45, 3594
(1912)
51. A.E.Finholt, A.C.Bond jr., J.Amer.chem.Soc. 69, 1199 (1947)
H.I.Schlesinger
52. W.G.Brown Sammelreferat: Organ.Reactions
Vol.VI, 469 (1951)
53. A.Wohl, C.Oesterlin Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 1144
(1901)
54. E.Schmidt Ber.dtsch.chem.Ges. 52, 409 (1919)
55. P.Zimmer, K.Herzog Die Pharmazie 2, 628 (1954)
56. L.Gattermann Liebigs Ann.Chem. 357, 318 (1907)
57. F.Zetzsche, M.Hubacher Helv.chim.Acta 2, 291 (1926)
C.L.Butler, L.H.Cretcher J.Amer.chem.Soc. 55, 2605 (1933)
R.Anschütz, A.Pictet Ber.dtsch.chem.Ges. 13, 1178
(1880)
58. C.E.Sroog, H.M.Woodbum Organ.Synth. 32, 46 (1952)
R.B.Moffett Organ.Synth. 33, 33 (1953)

Lebenslauf.

Am 25. April 1926 wurde ich, Wolfgang Ulbrich, als Sohn des Generalsmajors Hermann Ulbrich und seiner Ehefrau Telesphoria, geb. Wolff, in Kattowitz/Oberschlesien geboren.

Von Ostern 1932 bis Februar 1936 besuchte ich die Knaben-Mittelschule in Gleiwitz, von Februar bis Oktober 1936 das Zwin-ger-Gymnasium in Breslau und schließlich von November 1936 bis zur Reifeprüfung, die ich am 1.2.1944 ablegte, das Gymnasium Augustum in Görlitz.

Es folgte die Ableistung der Arbeitsdienstpflicht und im Juni 1944 die Einberufung zur Wehrmacht. Nach Entlassung aus englischer Kriegsgefangenschaft begann ich am 1.4.1948 meine Praktikantenzeit in der Redekerschen Rats-Apotheke in Neustadt am Rbge., die ich im März 1950 mit dem pharmazeutischen Vorexamen in Hannover abschloß.

Nach halbjähriger Wartezeit und Tätigkeit in der gleichen Apotheke studierte ich ab Wintersemester 1950/51 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Pharmazie. Hier bestand ich im Oktober 1953 das pharmazeutische Staatsexamen. Im Anschluß an eine kurze praktische Tätigkeit zur Erlangung der Approbation als Apotheker begann ich am hiesigen pharmazeutischen Institut im März 1954 mit der vorliegenden Arbeit.

